PAGE NOT AVAILABLE

Date Due

ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

J. J. Abel, Baltimore; **S. Arloing,** Lyon; **E. Behring,** Marbourg; **C. Binz,** Bonn; **A. de Bókay,** Budapesth; **Ch. Bouchard,** Paris; **L. Brieger,** Berlin; **V. Cervello,** Palerme; **A. R. Cushny,** Ann Arbor; **J. Denys,** Louvain; **P. Ehrlich,** Francfort; **W. Filehne,** Breslau; **Th. R. Fraser,** Edimbourg; **J. Geppert,** Giessen; **P. Giacosa,** Turin; **E. Gley,** Paris; **F. Henrijean,** Liége; **J. F. Heymans,** Gand; **R. Kobert,** Rostock; **T. Lauder Brunton,** Londres; **R. Lépine,** Lyon; **O. Liebreich,** Berlin; **M. v. Nencki,** St Pétersbourg; **J. Pohl,** Prague; **G. Pouchet,** Paris; **J. L. Prevost,** Genève; **E. Roux,** Paris; **B. J. Stokvis,** Amsterdam; **E. Van Ermengem,** Gand.

VOLUME VI

avec 37 figures intercalées dans le texte.

GAND
H. ENGELCKE, ÉDITEUR,
20, RUE DES FOULONS.

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR,
8, PLACE DE L'ODÉON

1899.

TABLE DES MATIÈRES DU VOLUME VI.

L. GUINARD ET H. SOULIER : Contribution à l'étude pharmacodynamique de l'Orthoforme, p. 1.

W. VON LINGELSHEIM : Beiträge zum Wesen und zur Bekämpfung der Streptokokkeninfectionen, p. 33.

F. HENRIJEAN ET G. CORIN : Quelques modifications des procédés applicables à l'étude des échanges nutritifs (1 fig.), p. 89.

R. LÉPINE ET F. MARTZ : Note sur les effets produits par l'injection intraveineuse chez le chien de suc de levure, p. 99.

BECK UND BÉLA V. FENYVESSY : Ueber die Resorption des Ichthyols durch die Haut, p. 109.

E. HÉDON ET J. ARROUS : Nouvelles méthodes pour l'isolement du cœur des mammifères et expériences diverses sur le cœur isolé (8 fig.), p. 121.

IMPENS : Les Analeptiques de la Respiration (3 fig.), p. 149.

PAUL HOFFMANN : Vergleichende Reaktionen von Antipyrin, Pyramidon und Verwandten und Schicksal des Pyramidon im Tierkörper, p. 171.

JOSEF LANGER : Untersuchungen über das Bienengift. (2te Mitteilung). Abschwächung und Zerstörung des Bienengiftes, p. 181.

ALB. BRAUNSTEIN : Influence du pyrogallol sur l'élimination de l'acide carbonique par les animaux, p. 195.

O. DECROLY ET I. RONSSE : Pouvoirs toxique et antitoxique du sang après injection intraveineuse de venin, toxine et antitoxine, p. 211.

LORENZO SCOFONE : La diminuita alcalinità del sangue e la resistenza dell'atropina, p. 273.

B. J. STOKVIS : Action physiologique de la méthyl-nitramine, p. 279.

L. GUINARD ET F. DUMAREST : Recherches expérimentales de Pharmacodynamie sur la Coque du Levant et la Picrotoxine, p. 283.

O. GENGOU : Recherches sur l'agglutination dans le charbon et les relations entre les diverses propriétés du sérum dans cette maladie (7 fig.), p. 299.

RUDOLF KRAUS : Ueber den Einfluss erhöhter Körpertemperatur auf Infection, Intoxication und Immunisierung, p. 345.

DAVID BIBERFELD : Ueber die Druckverhältnisse in der Schleich'schen Quaddel, p. 383.

L. GUINARD ET F. DUMAREST : Recherches expérimentales de Pharmacodynamie sur la Coque du Levant et la Picrotoxine, *suite* (18 fig.), p. 403.

M. IDE ET A. LEMAIRE : Etude sur la répartition de l'antitoxine diphtérique dans les groupements albumineux de sérum, p. 477.

HEINRICH SINGER : Ueber die Beziehungen des Alkohols zur Athmungsthätigkeit, p. 493.

Laboratoire de Thérapeutique de la Faculté de Médecine de Lyon.

Contribution à l'étude pharmacodynamique de l'Orthoforme

PAR

L. GUINARD ET H. SOULIER.

L'introduction de l'orthoforme en thérapeutique étant toute récente, nous ne pensons pas qu'il soit nécessaire de faire précéder notre mémoire d'un exposé détaillé de l'histoire de ce médicament.

Nous nous limiterons donc à un énoncé, aussi sommaire que possible, des principaux travaux et des observations qui ont permis de classer l'orthoforme et de fixer ses propriétés.

L'orthoforme (éther méthylique de l'acide p-amido-m-oxybenzoïque) a été préparé et étudié d'abord par Einhorn et Heinz. Depuis longtemps ces auteurs cherchaient à obtenir une substance entièrement dépourvue de toxicité et possédant une action anesthésique locale, complète et durable. Or, l'origine des recherches qui les conduisirent à la découverte de l'orthoforme se trouve dans des expériences relatives à la constitution exacte de la cocaïne.

Einhorn et Heinz, admettant hypothétiquement que l'action de cet alcaloïde doit être rapportée à l'anneau hydro-aromatique qu'il contient, c'est-à-dire à l'éther méthylique hydrogéné de l'acide benzoyloxybenzoïque, ont tenté d'obtenir des dérivés oxy-éthers hydro-aromatiques, pouvant former des sels et se sont efforcés de préparer les éthers hexahydrogénés de l'acide benzoyloxy-amidobenzoïque.

Ayant étudié successivement les chlorhydrates des éthers benzoylés de l'acide oxyamidobenzoïque, les substances mères de ces combinaisons

benzoylées et les éthers des oxy-acides amidés de la série aromatiques, ils entreprirent une série de recherches qui les amenèrent à conclure que ces derniers ont pour caractéristique propre d'être des anesthésiques locaux.

Parmi les nombreux produits de cette catégorie leur choix s'arrêta sur l'éther méthylique de l'acide p-amido-m-oxybenzoïque auquel ils donnèrent le nom d'*orthoforme*.

C'est une poudre, blanche, cristalline, très légère, inodore, insipide et peu soluble dans l'eau, jouissant de propriétés basiques et se combinant avec l'acide chlorhydrique, pour donner un chlorhydrate cristallisable : éther méthylchlorhydrique de l'acide p-amido-m-oxybenzoïque; ce chlorhydrate d'orthoforme est très soluble dans l'eau, mais son acidité, impossible à neutraliser, est très accusée; elle doit être la cause de la sensation douloureuse fort désagréable que produisent les applications locales de ce sel, sensation qui rend impossible ou limite son usage dans la pratique.

Par addition d'une base, nous avons cherché à neutraliser le chlorhydrate d'orthoforme en dissolution dans l'eau, mais nous n'avons réussi qu'à produire la précipitation et la cristallisation de l'orthoforme, en masse, bien avant que la réaction de la solution ait changé.

D'après EINHORN et HEINZ et les recherches ultérieures de NEUMAYER, KLAUSSNER, HIRSBRUCH, LICHWITZ et SABRAZÈS, GINESTONS, BOISSEAU, GAREL et BERNOUD, TCHERNOGOUBOW, CERNY et TRUNECEK, MOSSE, BLONDEL, etc., etc., l'orthoforme est un excellent anesthésique local, qui peut rendre des services considérables dans le traitement des douleurs circonscrites et qui a déjà fait ses preuves sur les brûlures, sur les plaies cancéreuses ou syphilitiques, sur les ulcères variqueux et carcinomateux, sur les fissures et les excoriations, dans les dysphagies rebelles qui accompagnent les laryngites tuberculeuses et les cancers de l'épiglotte, etc. On l'a administré à l'intérieur contre les ulcérations douloureuses de la muqueuse stomacale; on l'a utilisé pour rendre indolores les injections hypodermiques et intramusculaires de préparations mercurielles insolubles; on s'en est aussi servi pour atténuer les effets douloureux des applications arsenicales dans le cancer.

Dans ces différentes circonstances l'orthoforme s'est comporté comme un analgésique précieux, mais tous les auteurs s'accordent aussi pour reconnaître qu'il ne peut produire son action que lorsqu'il arrive en contact immédiat avec les terminaisons nerveuses et qu'en l'absence de toute solution de continuité, sur la peau ou sur les muqueuses saines, il ne détermine aucun effet.

La durée de l'anesthésie orthoformique n'a pas été également appréciée par tous les auteurs; les uns ont prétendu que la douleur disparaissait dans le délai moyen de 3 à 5 minutes et que l'analgésie pouvait persister pendant trente heures et même pendant trois à quatre jours.

Dans le traitement de certaines dysphagies, GAREL et BERNOUD ont constaté qu'une seule insufflation de poudre suffisait pour produire l'anesthésie; celle-ci surviendrait presque immédiatement et durerait au moins 24 heures. MOSSE limite cette durée à quelques heures et ne paraît pas la trouver aussi longue que les auteurs précédents.

Un point sur lequel tous les avis sont unanimes, c'est l'innocuité complète des applications d'orthoforme et la non toxicité de ce médicament. L'orthoforme, en effet, a été employé largement et pendant longtemps sur des plaies très absorbantes; on l'a administré à l'intérieur, à la dose de 50 centigrammes à 1 gramme, répétée plusieurs fois par jour, sans troubler les malades (EINHORN et HEINZ, MOSSE). A cette absence de toxicité qui donne à l'orthoforme un avantage important sur la cocaïne, on a encore ajouté des effets antiseptiques, et des propriétés anexosmotiques toutes spéciales.

Un corps doué de qualités aussi précieuses ne pouvait manquer d'attirer l'attention et de mériter la faveur exceptionnelle de sortir, avec un bon rang, de la liste, toujours très chargée, des médicaments nouveaux, médicaments qui deviendraient véritablement encombrants, si une sélection judicieuse n'était pas faite parmi eux. Mais par le fait de l'avenir qui peut lui être réservé en thérapeutique, l'orthoforme mérite d'être étudié complètement, non seulement à la clinique mais au laboratoire; aussi avons-nous pensé qu'un travail expérimental sur les propriétés pharmacodynamiques générales de ce médicament, pourrait combler une lacune, et nous l'avons entrepris.

Et d'abord, un fait mérite d'attirer l'attention, c'est l'activité et la durée des effets accordées à l'orthoforme dans l'anesthésie locale par rapport à l'innocuité que tout le monde lui reconnaît aussi.

Assurément ceci peut s'expliquer par le peu de solubilité de ce médicament, mettant une limite à son absorption, ou par une absence véritable de toute activité.

Nous avons donc cherché d'abord à dissoudre l'orthoforme, afin de pouvoir ensuite essayer de l'administrer dans des conditions où il pourrait produire des effets s'il a des électivités pour quelques organes.

Solutions d'orthoforme.

L'orthoforme paraît insoluble dans le chloroforme, la benzine, le sulfure de carbone et l'essence de térébenthine. L'éther semble le dissoudre faiblement; le formol le dissout au début, en modifiant sa couleur, mais rapidement, un précipité abondant apparaît et correspond peut-être à une décomposition du produit.

L'huile et la glycérine maintiennent assez bien l'orthoforme en suspension, mais les cristaux finissent cependant par se déposer au fond des récipients qui contiennent ces liquides, qui, d'ailleurs, ne semblent pas capables de dissoudre le médicament.

Par contre, l'alcool est un bon dissolvant de l'orthoforme, mais la proportion de 1 gramme dans 5 c.c. d'alcool à 93° représente la limite de concentration à atteindre si l'on veut avoir une solution stable. Il est d'ailleurs possible de préparer des solutions hydro-alcooliques d'orthoforme aux titres suivants :

Orthoforme	4 grammes.
Alcool	34 c.c.
Eau	66 c.c.

Orthoforme	1 gramme.
Alcool	10 c.c.
Eau	90 c.c.

Ces solutions sont parfaitement stables et peuvent être utilisées dans les études à poursuivre sur le médicament. Pour les obtenir dans de bonnes conditions, il faut d'abord faire dissoudre l'orthoforme dans l'alcool et, après cela, ajouter l'eau distillée.

La solution 1 contient beaucoup d'alcool, mais on ne peut en mettre moins sous peine de voir la précipitation se faire au moment où l'on ajoute l'eau. La solution 2 est habituellement suffisante pour la plupart des essais; elle contient encore une certaine dose d'alcool que l'on ne peut diminuer sans voir provoquer la précipitation de l'orthoforme qui, d'ailleurs, pour les mêmes raisons, ne peut être introduit dans la solution à dose plus élevée.

Conformément à ce qui a déjà été dit par les auteurs qui nous ont précédé, nous avons constaté que la solubilité de l'orthoforme dans l'eau est assez faible. On peut l'augmenter, d'abord, par une addition d'acide chlorhydrique et arriver ainsi à préparer des solutions à 2 °/o; mais la proportion d'acide qu'il faut ajouter est telle que le liquide conserve une réaction énergique, impossible à neutraliser.

L'antipyrine dont on connaît le pouvoir favorisant pour la dissolution de la quinine, peut faciliter aussi la dissolution de l'orthoforme, mais beaucoup moins facilement cependant. Il faut faire la préparation à chaud et mettre parties égales des deux médicaments, soit : 1 gr. de chaque, pour 100 grammes d'eau.

Par refroidissement on obtient un liquide jaune verdâtre, couleur d'absinthe diluée, liquide qui ne précipite pas.

Si l'on augmente la proportion d'orthoforme ou si l'on diminue celle de l'antipyrine, pour la même quantité de véhicule, le refroidissement s'accompagne de la formation de belles et longues aiguilles, jaune orangé.

On peut cependant dissoudre l'orthoforme en assez grande quantité dans l'eau bouillante, mais, dès que le liquide refroidit, le médicament cristallise abondamment et d'autant plus vite que la proportion est plus grande.

Par exemple, c'est autour de 25° à 30° qu'une dissolution aqueuse d'orthoforme commence à précipiter et la cristallisation est d'autant plus rapide que le refroidissement est plus brusque.

Par contre, si l'on fait dissoudre à chaud 0,50 gr. d'orthoforme dans 100 grammes d'eau, on obtient une dissolution parfaitement stable à la température ordinaire, dissolution neutre et qui convient très bien à plupart des essais que l'on veut faire.

Nous croyons donc que la solubilité aqueuse de l'orthoforme peut-être pratiquement limitée à 0,50 pour 100.

Au moment où on la prépare, cette solution est presque incolore, mais par le vieillissement elle jaunit peu à peu et laisse déposer, au fond du récipient, un précipité amorphe, rouge brique, que nous croyons être le résultat d'une fixation d'oxygène par le médicament.

D'ailleurs, comme la plupart des phénols et comme le pyrogallol, l'orthoforme absorbe l'oxygène et brunit à l'air en présence d'un alcali. Nous nous en sommes assurés, en enfermant l'orthoforme dans des éprouvettes contenant un volume déterminé d'air ; nous avons vu que la soude et le carbonate de soude provoquent une absorption de l'oxygène, en même temps que le liquide brunit très rapidement, surtout avec la soude.

En possession des renseignements précédents, nous avons pu entreprendre des essais sur la toxicité de l'orthoforme, soit en nous servant de la solution alcoolique à 1 %, soit en employant des solutions à 1 et 2 %, administrées et injectées chaudes (à 40° environ), soit, enfin, en utilisant simplement les solutions à 0,50 % très stables à froid.

Quant au chlorhydrate d'orthoforme, ils est assez soluble dans l'eau, pour qu'il soit possible de préparer avec lui des solutions à 4 ou 5 %.

Toxicité de l'orthoforme.

Abordant la question de la toxicité de l'orthoforme, nous ferons remarquer immédiatement, que notre but n'est pas de combattre les conclusions de tous les auteurs qui ont vanté très haut l'innocuité de ce médicament; nous avons recherché, simplement, comment, bien que jouissant d'une certaine activité anesthésique, ce corps peut n'être pas toxique dans les conditions de son emploi, sur les surfacss absorbantes et à l'intérieur.

Nos essais ont été faits chez le chien, chez le porc, chez le lapin et chez la grenouille, par administration stomacale, par injections veineuses, intrapéritonéales et hypodermiques.

Les quantités d'orthoforme qu'on peut faire prendre par l'estomac, chez le chien, sont assez élevées, surtout si on a le soin de les fractionner.

Des chiens de 18 à 20 kgr. supportent très bien les doses de 9 à 10 gr. Mais quand on atteint un chiffre plus élevé, les animaux vomissent presque immédiatement. Parfois les vomissements sont tardifs, ainsi :

Un chien de 8 kgr. a vomi 4 1/2 heures après avoir reçu 5 gr. d'orthoforme.

Un animal de 10 kgr. qui en avait absorbé 10 gr. a vomi après 45 minutes.

Un chien de 19 kgr. qui en avait ingéré 10 gr., en suspension dans du sirop de gomme, a eu des vomissements au bout d'une heure 15 minutes environ.

Pour arriver à apprécier les doses d'orthoforme, capables de produire des accidents généraux importants, après administration par l'estomac, il faut, chez le chien, s'opposer au rejet du médicament, par la ligature de l'œsophage. C'est ainsi que nous avons établi qu'une dose d'orthoforme qui dépasse 1 gr. par kilogramme est toxique pour le chien; nous avons constaté de plus que, dans l'administration de ce médicament par la bouche, il y a lieu de tenir compte d'un certain nombre de conditions, dépendant de la forme employée (orthoforme en poudre, en suspension dans la gomme, en solution aqueuse), de l'état de l'estomac (vacuité ou présence d'aliments) qui influent sur la rapidité de l'absorption et changent les conditions de pénétration.

Injecté dans le péritoine du chien, en solutions chaudes à 1 %, l'orthoforme produit des accidents sérieux, à la dose de 0,25 centigr. par

kilogramme; il tue à coup sûr et très rapidement, parfois en moins de six minutes quand on atteint 0,50 centigr. par kilogramme. Dans les mêmes conditions, chez le lapin, l'orthoforme est toxique entre 0,40 et 0,45 centigr. par kilogramme.

D'ailleurs, chez le lapin comme chez le chien, une particularité caractérise les effets de l'orthoforme, quand on l'introduit dans le péritoine; c'est la rapidité de leur apparition et, aussi, quand l'animal doit se tirer d'affaire, la rapidité avec laquelle ils disparaissent.

Naturellement dans les résultats que l'on obtient, il y a des variations dépendant du sujet, mais il y en a aussi de plus importantes qui dépendent du véhicule dans lequel le médicament est dissout. Par exemple, il est manifeste que l'addition d'alcool augmente la gravité des effets toxiques de l'orthoforme; ainsi, nous avons vu des lapins mourir avec 0,232 et 0,238 milligr. par kilogramme, dose qu'ils supportent généralement, parce que, à la solution, nous avions ajouté 5 % d'alcool.

Le tableau suivant, qui résume quelques uns de nos essais, permettra au lecteur de vérifier le fait que nous annonçons. Nous l'avons complété par trois expériences faites simplement avec un mélange d'eau et d'alcool, que nous avons injecté dans les mêmes conditions que les solutions d'orthoforme, pour montrer la part qui pourraît être attribuée à l'alcool dans la production des effets toxiques.

Poids des lapins en kilogr.	Dose d'orthoforme en centigr.	Quantité d'eau en c.c.	Alcool en c.c.	Orthoforme par kilogramme	RÉSULTATS APRÈS L'INJECTION
2,220	0,25	25	—	0,112	Premiers accidents après 2 minutes; troubles moteurs rapidement dissipés.
2,440	0,50	50	—	0,2[illegible]4	Premiers accidents après 3 minutes; spasmes; troubles moteurs et sensitifs; 30 minutes après, tous accidents ont disparu.
2,130	0,50	50	—	0,234	Premiers accidents après 2 minutes; troubles moteurs et sensitifs dissipés après 31 minutes.
1,930	0,50	50	—	0,259	Premiers accidents après 2 minutes, assez légers, complètement et rapidement dissipés.
2,306	0,75	75	—	0,325	Premiers accidents après 3 minutes; troubles moteurs, rapidement dissipés (30 minutes).
2,337	1,00	100	—	0,427	Premiers accidents après 1 minute; troubles moteurs et sensitifs graves; *mort* en moins de 6 minutes.
1,720	1,00	70	—	0,581	Premiers accidents après 2 minutes; mort après 8 minutes.
2,320	0,125	10	1,5	0,053	Pas de troubles bien apparents.
2,535	0,25	22,5	2,5	0,098	Premiers accidents après 3 minutes; dépression profonde; rétablissement progressif, complet après 50 minutes.

POIDS des lapins en kilogr.	Dose d'orthoforme en centigr.	Quantité d'eau en c.c.	Alcool en c.c.	Orthoforme par kilogramme	RÉSULTATS APRÈS L'INJECTION
2,220	0,50	45	5	0,225	Premiers accidents après 2 minutes; dépression très profonde; rétablissement lent.
2,170	0,50	45	5	0,235	Premiers accidents après 1 minute; état très grave; rétablissement très lent.
2,150	0,50	45	5	0,232	Accidents graves et mort en moins de 6 minutes.
2,070	0,50	45	5	0,245	Accidents graves, 1 minute après, ayant persisté plus d'une heure et demi ; rétablissement.
2,600	0,75	69	6	0,288	Mort en 7 minutes.
1,995	1,00	69	6	0,501	Mort après 2 minutes.
2,090	—	22,5	2,5	—	Aucun effet appréciable.
2,270	—	45	5	—	Ivresse passagère; rétablissement.
2,525	—	64	6	—	Ivresse agitante légère; pas de dépression apparente; retour rapide à l'état normal.

L'orthoforme agit sur la grenouille comme sur les mammifères; il n'y a pas de différence importante dans les manifestations. Par injection intra-abdominale d'une solution aqueuse à 0,50 %, nous avons constaté que ce médicament est toxique entre 0,185 et 0,190 gr. par kilogramme de grenouille, ce que nous pouvons traduire plus simplement, en disant qu'une grenouille du poids de 40 gr. est tuée par 0,0075 d'orthoforme.

Pour la détermination de la toxicité par la voie veineuse, nous avons employé la solution aqueuse, salée ou non, à 0,50 % et nous avons constaté que, dans ce cas, le facteur *vitesse d'injection* a une importance plus grande que pour beaucoup d'autres agents.

L'injection étant faite à raison de 3 c.c. par minute, on arrive au coefficient faible de 1,012 gr. par kilogramme de lapin, tandis qu'avec la vitesse de 20 c.c. par minute, avec intervalle de 3 à 4 minutes entre chaque série de 20 c.c., on obtient le coefficient toxique de 0,214 milligr. par kilogramme de lapin.

Dans ce dernier cas, il s'agit bien d'une intoxication et non d'une mort provoquée par l'arrivée trop brusque du liquide dans le sang; nous nous en sommes assurés et, de plus, les caractères de l'empoisonnement, intensité et rapidité à part, sont absolument identiques à ceux que l'on observe avec la vitesse lente.

En résumé, quand l'orthoforme peut, dans un temps assez court, passer en quantité suffisante dans la circulation, il produit des troubles graves et sa toxicité est facile à mettre en évidence. Nous pensons que si, dans l'usage que l'on en fait comme analgésique local, il se montre

inoffensif et ne produit pas le moindre trouble général, c'est parce que d'abord, il s'absorbe trop lentement pour se trouver en proportion suffisante dans l'organisme. Ensuite, un fait ressort du détail et de la comparaison de certaines de nos expériences, c'est que l'orthoforme a un pouvoir d'imprégnation très faible; il ne paraît agir qu'en masse, d'une façon soudaine et relativement fugace; nous verrons, plus loin, qu'il s'élimine fort bien, de telle sorte que, à doses modérées, il peut traverser l'organisme rapidement et sans produire aucune modification.

On peut trouver une démonstration de ce que nous avançons là dans les différences considérables que l'on obtient dans les déterminations de toxicité par injection veineuse, suivant que l'on introduit le médicament rapidement ou avec lenteur.

Après Dastre et Loye, Guinard a insisté sur l'importance du facteur vitesse dans la détermination des effets toxiques des substances que l'on injecte dans une veine. A la suite d'essais comparatifs nombreux et pour le cas particulier de la toxicité urinaire, il a adopté comme vitesse d'injection un écoulement moyen de 1 c.c. toutes les 20 secondes, faisant remarquer que s'il importe de ne pas aller trop vite, il faut aussi ne pas aller trop lentement.

En effet, pour certaines substances peu toxiques et sans affinités bien vives, la lenteur de l'injection doit avoir forcément une limite au-delà de laquelle le poison, arrivant en petite quantité, peut avoir le temps de s'éliminer partiellement au fur et à mesure de son introduction.

Or, cette vitesse de 3 c.c. à la minute, pour la solution d'orthoforme à 50 °/₀, est trop faible; le médicament traverse rapidement l'organisme et on le retrouve, ou ses dérivés, dans l'urine, longtemps avant d'arriver à la mort des sujets.

Dans ces conditions un lapin a supporté des doses de poison bien supérieures à celles que nous avons admises comme représentant le coefficient expérimental et n'est mort qu'après avoir reçu 1,012 gr. par kilogramme; mais, au cours de l'expérience, cet animal a uriné beaucoup et, dans ses urines, il y avait des proportions notables d'orthoforme.

Ceci est également vrai pour le chlorhydrate d'orthoforme.

Le coefficient toxique de ce sel, par injection veineuse, chez le lapin, peut être de beaucoup dépassé; un de nos sujets d'expériences en a reçu, en 3 1/2 heures, 1,16 gr. par kilogramme, mais, pendant l'injection il avait des mictions fréquentes, et la simple évaporation de ses urines, sur la table d'expérience, laissait déposer d'abondants cristaux, ayant toutes les réactions caractéristiques du médicament.

Or, comme l'équivalent toxique expérimental d'un corps est la quantité minima de matière qui, *contenue entièrement à un moment donné dans le sang d'un animal,* tue fatalement 1 kilogramme de matière vivante (JOFFROY), on comprend la nécessité dans laquelle on se trouve parfois d'augmenter la vitesse d'injection pour éviter que l'élimination ne mette obstacle à l'appréciation de l'élément le plus important de la détermination.

C'est ce qui se passe avec l'orthoforme qui s'élimine bien, a un pouvoir d'imprégnation très faible et a besoin pour produire des modifications fonctionnelles apparentes d'arriver en masse dans l'organisme. On comprend donc facilement que, dans tous les cas où il est employé comme analgésique, à l'extérieur ou à l'intérieur, il ne peut jamais être absorbé en quantité suffisante pour pouvoir développer des effets pharmacodynamiques appréciables; et doit être considéré, pour cela, comme dépourvu de toxicité dans les conditions habituelles de son usage en thérapeutique.

Quelques mots à propos de l'absorption et de l'élimination de l'orthoforme.

Sur les plaies, où on l'applique en poudre, l'orthoforme doit se dissoudre dans les liquides qui les imprégnent, mais en quantité très faible. Nous nous sommes assurés en effet, que l'orthoforme est soluble dans les liquides organiques, notamment dans le sérum sanguin et dans la salive.

Dans l'estomac les choses se passent un peu différemment.

Déjà MOSSE a constaté qu'après ingestion d'un gramme d'orthoforme, la réaction du produit, dans l'urine, apparait au bout d'un quart d'heure à une demi heure; au bout d'une heure environ lorsque la dose n'est que de 0,30 centigrammes.

En vue de démontrer qu'il s'agissait bien d'une absorption du médicament par l'estomac, le même auteur a lié le pylore, chez un lapin, et lui a fait ingérer, le lendemain, à l'aide d'une sonde œsophagienne, 2 grammes d'orthoforme en solution aqueuse. La réaction caractéristique a été retrouvée dans les urines.

Voici le résultat d'expériences que nous avons faites nous mêmes et qui se rapportent à la même question.

I. — Un petit chien de 12 kilogr. à jeun, reçoit, par ingestion, 10 gr. d'orthoforme en suspension dans l'eau tiède. Sauf un peu de tristesse, l'animal ne manifeste rien d'apparent dans les premiers instants qui suivent l'administration.

Quarante-cinq minutes après, il vomit abondamment et, dans les

matières rejetées on ne retrouve presque plus de médicament; le liquide est jaune foncé, fortement acide et très riche en orthoforme dissout. Une certaine quantité de médicament a déjà été aborbée, car les urines donnent la réaction caractéristique.

II. — Chien de 6 kilogr., à jeun; administration, par la bouche, de 4 gr. d'orthoforme en solution aqueuse chaude. Cet animal a beaucoup mieux toléré le médicament que le précédent, il n'a vomi que 3 h. 30 minutes après et les matières rejetées, peu abondantes, étaient surtout muqueuses et ne contenaient pas d'orthoforme.

Le produit avait dû passer en totalité dans l'intestin, mais une forte proportion avait été absorbée, car les urines de ce chien, examinées en même temps, donnaient une réaction extrêmement intense. De plus, ces urines étaient d'un jaune foncé et avaient une réaction alcaline.

III. — Après ligature préalable du pylore, chez deux chiens à jeun, nous avons introduit dans l'estomac, de l'orthoforme en poudre, maintenu en suspension dans un peu d'eau; l'œsophage a été ensuite ligaturé à son tour, de manière à s'opposer à toute expulsion des matières.

Deux heures après, les deux chiens ont été sacrifiés et on a procédé à l'examen des substances contenues dans l'estomac.

Dans l'un, l'orthoforme était presque totalement dissout, dans un liquide jaune brun, assez foncé en couleur, très acide et réagissant vivement au réactif. Par addition de soude, nous avons précipité des cristaux abondants jaune orangé qui ont déposé au fond du vase.

Dans l'estomac de l'autre chien, il y avait encore de l'orthoforme parfaitement blanc, en suspension dans un liquide jaune, dépourvu de toute acidité, mais donnant cependant la réaction du médicament. Par évaporation de ce liquide, nous avons obtenu des masses rouge brique et une substance amorphe jaune orangé.

IV. — Jeune chien, 18 kilogr., en pleine digestion, on lui fait ingérer, à 11 heures du matin, 9 gr. d'orthoforme en dissolution dans l'eau à 50° et on lie l'œsophage.

Dix minutes après, l'animal est triste, il titube et oscille du train de derrière, mais ne tombe pas; il est manifestement déprimé, mais ne présente ni modification de la sensibilité ni efforts de vomissements.

Pendant tout le reste du jour, l'animal a montré une tristesse profonde, quelques tremblements sous la forme de frissons, mais rien de plus. Dans la soirée il a eu une miction assez abondante et, dans les urines, très foncées en couleurs, on a retrouvé la réaction caractéristique avec une très grande intensité.

L'animal a été sacrifié à 6 heures du soir et dans les matières de l'estomac, qui contenaient de la viande en pleine digestion, il n'y avait plus trace d'orthoforme.

Des expériences précédentes que nous avons d'ailleurs répétées plusieurs fois, dans des conditions variées et avec les mêmes résultats, il ressort que l'orthoforme, en dissolution, est absorbé facilement par l'estomac et l'intestin. Lorsqu'il est seulement en suspension, il peut trouver, dans l'estomac, les conditions suffisantes à sa dissolution et à son absorption, grâce à sa transformation préalable en chlorhydrate, par l'acide du suc gastrique.

Nous avons vu que, dans les expériences où l'orthoforme administré avait été bien dissout, la réaction du contenu stomacal était fortement acide, ce qui généralement ne s'observait pas lorsque la sécrétion transformatrice avait été insuffisante.

Nous avons déjà dit plus haut que l'orthoforme s'élimine rapidement et démontré qu'après son absorption il apparaît très vite dans les urines, parfois après 10 ou 15 minutes; nous ajouterons ici que cette élimination se fait bien et paraît s'achever en peu de temps. 24 à 36 heures après l'administration de doses assez élevées, 10 gr., par exemple, chez des animaux de 10 à 12 kilogr., on ne retrouve plus, au réactif, la moindre trace du médicament dans les urines. Les choses peuvent même marcher plus rapidement quand l'absorption totale a pu se faire facilement.

Nous avons aussi recherché sous quelle forme se faisait l'élimination.

Dans quelques essais, chez le lapin, lorsque nous injections l'orthoforme dans la veine, nous avons vu les animaux émettre des urines qui, par évaporation, laissaient déposer des cristaux blancs jaunâtres, brillants, qui avaient tous les caractères et les réactions du chlorhydrate d'orthoforme.

Mais, indépendamment des circonstances dans lesquelles le médicament, introduit en masse dans le sang, peut y subir un minimum de transformation, il nous paraît probable que l'orthoforme doit éprouver dans l'organisme et dans le milieu alcalin du sang des phénomènes d'oxydations analogues à ceux dont nous avons parlé plus haut.

Ormis les cas précédents, dans la généralité de nos expériences, il nous a été impossible d'isoler ou de retrouver l'orthoforme en nature dans les urines. D'ailleurs MOSSE, qui nous a prédédé dans cette voie, n'a pas été plus heureux que nous, il a constaté seulement, qu'à la suite de l'administration de l'orthoforme, il y a augmentation de l'acide sulfovinique

dans les urines, qui présentent les réactions caractéristiques des produits diamidophénoliques.

Généralement les urines sont claires, un peu foncées en couleur, mais ne renferment aucun élément anormal pouvant correspondre à une altération du rein. Cependant, dans trois de nos essais chez le lapin, il n'en a pas été ainsi et non seulement l'orthoforme a produit des altérations graves de l'urine, mais des lésions rénales assez importantes.

V. — Dans la veine d'un lapin de 2,660 gr., nous injectons une solution aqueuse d'orthoforme à 1 %, maintenue constamment, pendant l'injection, à la température de 38 à 40°; afin de déterminer une imprégnation et une élimination lentes et prolongées, on injecte le liquide avec une vitesse assez faible, 1,9 c.c. à la minute environ; l'expérience a duré quatre heures trois minutes et a donné les résultats suivants :

Au début, le lapin qui était très vigoureux, résistant et se défendait avec une grande énergie, a été rapidement calmé par les premiers centimètres cubes. Il a conservé une immobilité assez complète, respirant avec calme et ne s'est plus défendu. Pendant l'injection des 100 derniers centimètres cubes, la respiration est devenue difficile, plaintive, saccadée, les réflexes sensitifs, jusque là intacts, se sont atténués pour disparaître bientôt; le cœur était profondement troublé.

Au cours de l'injection, il y a eu huit menaces de syncopes avec exorbitisme, insensibilité cornéenne, ayant nécessité un temps d'arrêt dans la marche et, finalement, l'animal est mort, dans un coma profond par arrêt primitif de la respiration après avoir reçu 468 c.c. de la solution, soit 5,68 gr. de poison, correspondant à 1,75 gr. par kilogramme.

Les urines que ce lapin a émises, dans les derniers phases de l'expérience, étaient brun marron; par le repos, elles ont laissé déposé un magma qui, examiné au microscope, montrait quelques petits cristaux, mais surtout de nombreux globules de sang altérés. De plus, ces urines, légèrement acides, étaient fortement albumineuses, mais, au spectrescope, elles ne nous ont rien donné de caractéristique.

A l'autopsie du cadavre, nous relevons la couleur brune très accusée du sang; les vaisseaux sont distendus et le cœur très dilaté; le foie et les autres organes parenchymateux sont congestionnés, remplis du même sang altéré. Nous avons examiné ce sang au spectroscope pour rechercher la bande de la méthémoglobine, mais nous ne l'avons pas trouvée.

Pour compléter l'analyse, nous avons prié M. Carougeau, chef des travaux d'anatomie pathologique à l'Ecole vétérinaire, d'examiner les

reins au microscope et voici la note qu'il a bien voulu nous remettre :

« Les préparations sont faites après fixation à l'alcool, inclusion dans la paraffine et coloration double à l'éosine et à l'hématoxyline.

» Les lésions sont surtout accusées dans la couche corticale. A ce niveau on trouve une altération profonde des tubes contournés; les cellules épithéliales de ces tubes ne présentent plus de contours nets; les corps protoplasmiques se sont fusionnés d'une cellule à l'autre, leur extrémité interne est granuleuse, en voie de destruction, les noyaux sont faiblement colorés, parfois invisibles. La lumière des tubes renferme de nombreuses granulations de nature protéique et graisseuse. Dans quelques points l'épithelium est complètement détaché de la basale.

» Dans la même zone corticale, on constate l'existence de foyers hémorrhagiques. Le sang s'est accumulé, soit dans les tubes contournés, soit dans le tissu interstitiel. Les altérations de l'épithelium des tubes urinifères se poursuivent en diminuant progressivement jusqu'au niveau de l'anse de Henle, dans laquelle on trouve encore quelques foyers hémorrhagiques.

» Les glomérules de Malpighi sont très apparents; le bouquet vasculaire est éloigné de la capsule par un exsudat légèrement granuleux. »

Cette observation nous démontre que, dans les cas où l'élimination de l'orthoforme se fait en masse et pendant un temps assez long, le rein peut subir un certain nombre d'altérations et les urines deviennent pathologiques.

Description des effets généraux apparents consécutifs à l'absorption de l'orthoforme.

La reproduction de quelques unes de nos expériences nous permettra de montrer quels sont les troubles que peut produire l'orthoforme chez les animaux.

VI. — A l'aide d'une sonde œsophagienne, on fait prendre à un jeune porc, de 12 kilogr., 7 gr. d'orthoforme en dissolution dans l'eau chaude.

Quatre minutes après, l'animal se met à tituber, il perd l'équilibre et bientôt, après avoir vacillé sur ses pattes de derrière, qui fléchissent les premières, il tombe et ne peut plus se relever.

Alors survient, après un peu d'agitation des membres antérieurs, une phase de dépression nerveuse et de collapsus, avec atténuation de la sensibilité. Cet état a persisté plus d'une heure, mais dans l'intervalle, 15 à 20 minutes environ après l'ingestion, le porc a vomi en plusieurs fois

une partie du liquide qu'il avait dans l'estomac. Progressivement la dépression générale a disparu et l'animal s'est rétabli.

VII. — Petite chienne, 11 kilogr., très vigoureuse, à jeun. Désirant administrer une dose forte d'orthoforme en solution aqueuse par l'estomac et ayant à nous mettre en garde contre les vomissements, nous pratiquons une fistule œsophagienne et nous nous mettons en mesure de lier l'œsophage après l'introduction du produit.

On administre ainsi 7 gr. d'orthoforme en dissolution dans 400 gr. d'eau à 44°

La sonde est à peine retirée et l'œsophage fermé que surviennent des nuasées et des efforts de vomissements énergiques, répétés et prolongés.

Bientôt après la chienne se met à tituber, elle perd son énergie, oscille du train postérieur quand elle marche, et finalement tombe et ne peut plus se relever.

Les efforts de vomissements persistent encore et on note plusieurs défécations et une miction. Douze minutes se sont écoulées depuis l'ingestion, la dépression nerveuse s'accuse de plus en plus, une salive visqueuse fortement teintée de jaune s'écoule en abondance et peu d'instants après la bête est plongée dans un collapsus profond. A cette phase de l'empoisonnement, on peut pincer, piquer la peau du corps et des extrémités, en des points habituellement très sensibles, la bête ne réagit pas; on enfonce un scalpel dans le coussinet plantaire, on incise un orteil, sans provoquer la moindre manifestation douloureuse.

Trente minutes après, la chienne est toujours étendue; elle redresse cependant la tête quand on l'appelle, mais ne cherche pas à se relever; l'insensibilité périphérique persiste.

Une heure après, la bête est debout, toujours un peu faible et titubante; la sensibilité a complètement reparue.

Sept heures après, tout symptôme semble avoir disparu et si ce n'était la plaie faite à l'œsophage nous pourrions sans inconvénient conserver notre sujet d'expérience; mais on le sacrifie pour en faire immédiatement l'autopsie.

La vessie est pleine d'une urine très foncée en couleur, à réaction acide, donnant une couleur noire intense au perchlorure de fer.

Cette réaction est encore sensible avec une dilution de six gouttes d'urine dans 150 c.c. d'eau.

A part quelques petits points hémorrhagiques, dus probablement aux violents efforts de vomissement, la muqueuse stomacale est saine. L'intestin exempt de toute lésion est plein d'un liquide noir d'encre. La coloration du sang est légèrement brune.

VIII. — Chien de 10,500 gr.; on injecte dans le péritoine, en solution aqueuse à 45°, 5 gr. d'orthoforme.

Trois minutes sont à peine écoulées quand apparaissent les premiers symptômes; titubation, perte d'équilibre, chute sur le sol, spasme extensif et contracture passagère des membres avec facies grimaçant. Après ces premiers accidents, qui se déroulent rapidement, la dépression nerveuse s'aggrave, l'animal tombe dans un collapsus profond; la respiration est lente, irrégulière, le cœur faible et très accéléré. La sensibilité périphérique s'émousse et disparaît complètement; puis, moins de six minutes après l'injection, on voit s'écouler par les commissures une salive jaune claire, très abondante. Après huit minutes, la respiration s'arrête, tandis que le cœur continue à battre encore pendant quatre minutes.

A l'autopsie, faite immédiatement, nous ne relevons que la coloration noir brun du sang.

IX. — Jeune chien, 12 kilogr. Injection péritonéale de 3 gr. d'orthoforme, dissous dans 250 gr. d'eau.

Quatre minutes après, titubation, chute, spasme extensif et contractures qui ne durent que quelques instants; puis surviennent des vomissements, avec efforts violents, qui se répètent et paraissent très pénibles.

Peu à peu s'accusent la dépression nerveuse avec perte de la sensibilité, analgésie et anesthésie complètes; la respiration est très irrégulière, le cœur est accéléré et affaibli, les sécrétions salivaires sont augmentées ainsi que la sécrétion lacrymale; les liquides sécrétés sont jaunes.

Ces divers accidents arrivent à un maximum d'intensité; puis s'atténuent progressivement, de telle sorte que, au bout d'une demi heure, le chien, quoique très faible encore du train postérieur, cherche à se relever et bientôt se rétablit complètement.

Chez le lapin les manifestations générales que provoque l'orthoforme sont absolument de même nature, mais comme on peut le voir sur le tableau de la page 7, elles se déroulent avec une rapidité parfois considérable, surtout quand la dose de médicament introduite dans le péritoine est un peu élevée. C'est ainsi qu'après une injection de 1 gramme, les premiers accidents peuvent se montrer après une minute et la mort survient 4 ou 5 minutes après.

En résumé, les expériences précédentes vérifient pleinement ce que nous disions plus haut relativement à l'activité pharmacodynamique que possède l'orthoforme quand il est administré dans des conditions où il peut être absorbé rapidement et en masse.

Parmi les troubles essentiels nous voyons dominer : la dépression nerveuse; l'atténuation et la perte de la sensibilité périphérique; l'hypersécrétion glandulaire, les vomissements et des modifications du cœur, de la circulation et de la respiration que les essais suivants, faits avec le concours des appareils graphiques, nous feront mieux connaître.

Étude graphique des modifications produites par l'orthoforme.

X. — Chien de 2 ans, très vigoureux, pesant 26 kilogr. On inscrit la pression carotidienne, le pouls et la respiration.

Le tracé normal (fig. 1) enrégistré, on injecte 8 grammes d'orthoforme en solution à 44°, dans le péritoine.

Une minute après, la courbe de pression commence à baisser et le cœur s'accélère; en même temps l'animal se met à crier et à s'agiter avec la plus grande violence.

Deux minutes s'écoulent encore et on note que de 162 millimètres la pression est tombée à 148, tandis que les pulsations artérielles, très faibles, atteignent le chiffre de 258 par minute au lieu de 84. (Voir fig. 2.)

Quatre minutes après l'injection, l'animal se calme, la pression est très basse et a perdu ses oscillations régulières normales; mais on voit apparaître aussi, des tremblements généraux entrecoupés de spasmes extensifs tétaniformes, d'une durée de 15 à 20 secondes, pendant lesquels la respiration est suspendue.

Au bout de cinq minutes, le sujet est complètement déprimé; il n'a plus aucune défense et sa sensibilité est profondément émoussée; le tracé respiratoire est très irrégulier et présente fréquemment des accidents qui correspondent à des mouvements cloniques brusques.

Pendant les phases où le rythme respiratoire est régulier, la pression se relève un peu, subissant de grandes oscillations mais le pouls est toujours très faible et très accéléré, 252 pulsations, correspondant à 128 millimètres de tension artérielle. (Voir fig. 3.)

Après six minutes, la respiration qui est devenue de plus en plus rare, se montre très superficielle et s'arrête définitivement. Sur le tracé pneumographique, on ne voit plus que des accidents brusques, correspondant à des secousses cloniques très faibles.

Peu de temps après, la plume du manomètre commence à descendre assez vite, pour atteindre un niveau très voisin du zéro; les pulsations artérielles s'affaiblissent de plus en plus, mais le cœur ne s'arrête que trois minutes après la respiration. Pendant la chute ultime de la pression on comptait encore 222 pulsations.

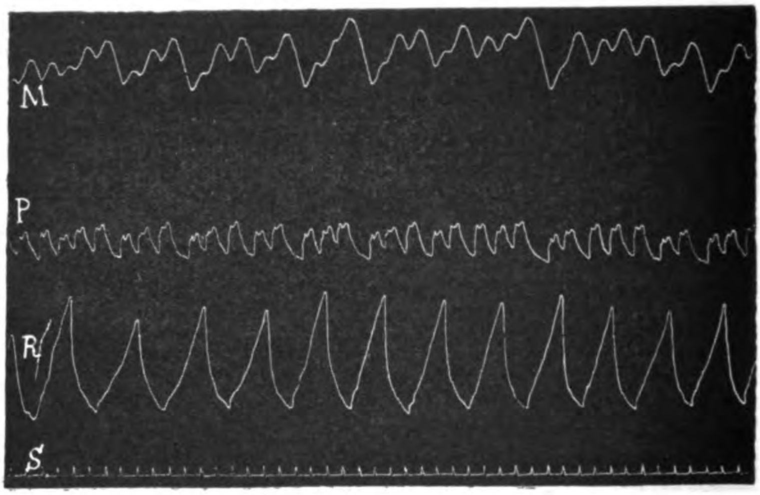


Fig. 1. — Tracé normal pris sur un chien avant l'administration du médicament. M, Pression carotidienne; P, Pouls; R, Respiration; S, demi secondes, zéro pour la pression. (Réduction 1/3.)

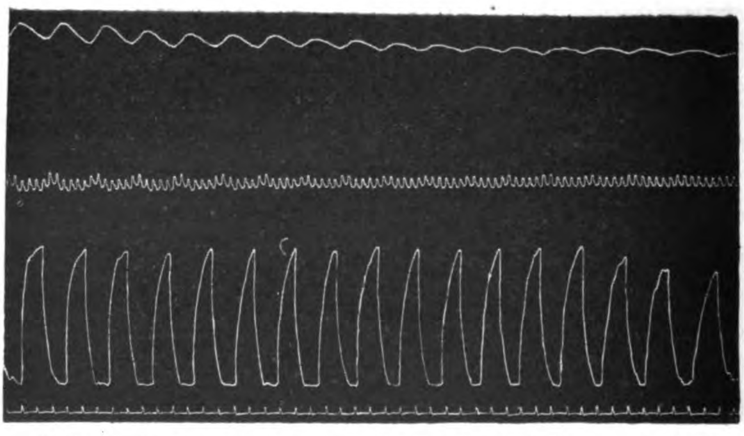


Fig. 2. — Trois minutes après une injection intrapéritonéale de 8 grammes d'orthoforme en solution chaude. (Réduction 1/3.)

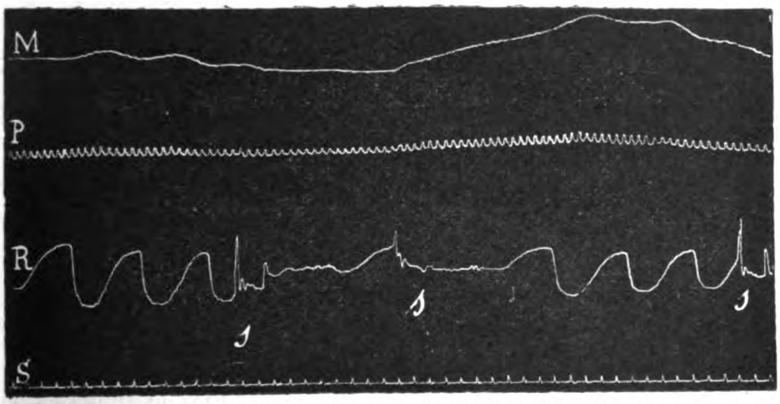


Fig. 3. — Cinq minutes après l'injection péritonéale d'orthoforme. M. P. R. S, comme fig. 1. — *s. s. s.* secousses consulvives indiquées par le pneumographe. (Réduction 1/3.)

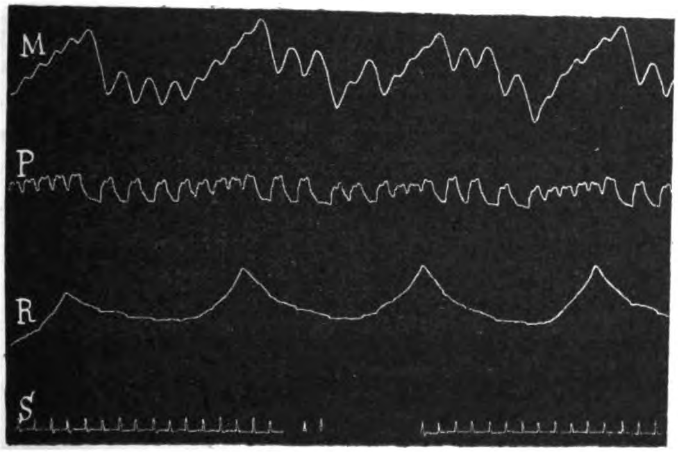


Fig. 4. — Tracé normal, avant l'injection d'orthoforme. M. P. R. S. comme fig. 1. (Réduction 1/3.)

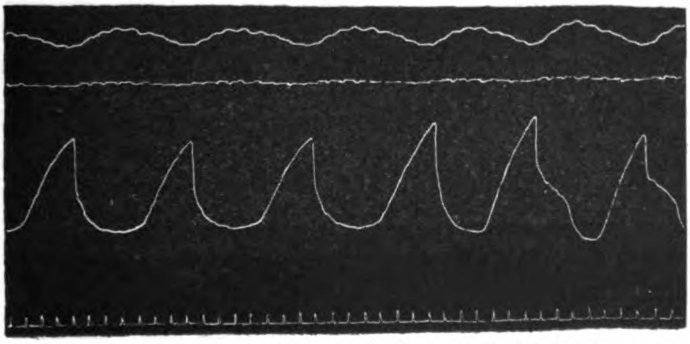


Fig. 5. — Tracé pris 20 minutes après une injection péritonéale de 3 grammes d'orthoforme. — Comparer avec le tracé normal de la fig. 4. (Réduction 1/3.)

En somme, le chien de cette expérience a été tué par 0,307 milligr. d'orthoforme par kilogramme.

XI. — Chien de chasse, 12 kilogr. On enregistre, comme précédemment, la pression carotidienne, le pouls et la respiration.

Le tracé normal (voir fig. 4), avant toute médicamentation, donne :

Pression artérielle :	147 millimètres
Pouls	84
Respiration	12.

Dans le péritoine, on injecte 3 gr. d'orthoforme en solution aqueuse à 43°. Une minute 45 secondes après cette injection, le pouls est déjà accéléré et plus faible, la pression est plus basse, ses grandes oscillations sont plus limitées. On note en effet :

Pression artérielle :	126 millimètres
Pouls	156
Respiration	12.

Ces premières observations sont faciles à faire, car l'animal est très calme et on n'est pas gêné par des accidents respiratoires. Mais, subitement, le chien se met à crier et à se défendre violemment ; ce qui détermine un relèvement de la courbe manométrique et un renforcement de l'énergie des pulsations, qui d'ailleurs sont moins accélérées, probablement par suite d'une excitation momentanée des centres modérateurs.

Cet orage, comme dans toutes nos observations, est d'ailleurs le prélude d'une phase de dépression générale, qui lui succède quatre minutes environ après l'injection.

L'animal est alors parfaitement immobile, sans défense et presque insensible. On laisse l'imprégnation se continuer et dix minutes après on enregistre :

Pression artérielle :	127 millimètres
Pouls	indéchiffrable
Respiration	30.

Au bout de dix-sept minutes, le chien est toujours sous l'influence déprimante de l'orthoforme ; l'analgésie et l'anesthésie périphériques sont assez prononcées et permettent de se livrer à des manœuvres généralement douloureuses, sans provoquer la moindre plainte.

Les pulsations artérielles sont un peu plus énergiques et la pression, quoique basse, a repris ses oscillations régulières. (Voir fig. 5.)

On enregistre :

Pression artérielle :	114 millimètres
Pouls	150
Respiration	10.

Chez ce chien, qui n'a rien présenté de plus intéressant et s'est du reste rétabli progressivement et complètement, nous avons observé, comme plus haut, l'hypersécrétion salivaire et lacrymale, avec coloration jaune de la salive et des larmes; de plus, le sang qui suintait par la plaie faite au cou avait changé d'aspect et pris une teinte brune assez prononcée.

XII. — Chien de 16 kilogr. Inscription, comme ci-devant, des tracés manométrique, sphygmographique et pneumographique qui, avant l'expérience, donnent :

Pression artérielle :	167 millimètres
Pouls	100
Respiration	8.

On injecte 6 gr. de chlorhydrate d'orthoforme en solution aqueuse dans la cavité péritonéale et quatre minutes après, on voit les pulsations artérielles perdre plus de la moitié de leur amplitude; en même temps le niveau de la pression baisse et le cœur s'accélère ainsi que la respiration. On enregistre :

Pression artérielle :	157 millimètres
Pouls	176
Respiration	12.

Les troubles continuent à s'accuser dans le même sens, mais dix minutes environ après l'injection, l'animal se met à crier et à se défendre énergiquement ce qui trouble considérablement les observations; mais au bout de seize minutes on voit s'annoncer une phase de calme générale et de dépression au début de laquelle on inscrit :

Pression artérielle :	126 millimètres
Pouls	224
Respiration	24.

Puis, bientôt, l'animal complètement sidéré, inerte, incapable de tout mouvement, reste sans défense; on le libère des liens qui le fixe sur la table, il ne cherche pas à fuir; la sensibilité périphérique est atténuée mais non disparue cependant. Le pouls est petit, la respiration très superficielle.

Trente minutes environ après l'injection, la dépression nerveuse a disparu, mais le chien est toujours très faible; il se plaint et se met à crier d'une façon continue.

Les fonctions dont on enregistre les modifications ont des tendances au retour à l'état normal, mais le mouvement est lent. A la fin de l'expérience, soit 45 minutes après l'injection, on inscrit :

Pression artérielle :	134 millimètres
Pouls	144
Respiration	20.

Le pouls est plus fort.

L'animal s'est d'ailleurs parfaitement rétabli. Cette expérience est intéressante à comparer avec la première.

De nos expériences il ressort que l'orthoforme produit assez rapidement, lorsqu'on l'injecte en solution aqueuse, dans la cavité péritonéale, des troubles circulatoires et respiratoires assez importants. Il détermine une hypotension artérielle marquée, l'accélération et l'affaiblissement des contractions cardiaques et, indépendamment des défenses et de l'agitation qu'il provoque avant la phase de dépression générale, une accélération notable de la respiration.

Nous avons cherché immédiatement quelle pouvait être la cause de l'accélération du cœur que nous avons notée et d'abord nous avons songé à voir ce que devient l'action des vagues, pendant que le sujet est sous l'influence du médicament.

XIII. — Chienne âgée, 14 kilogr. On prend seulement le tracé sphygmographique et, avant médicamentation, on compte 96 pulsations. On sectionne le vague droit au cou, ce qui porte le nombre de pulsations à 132. Un courant d'intensité faible porté sur le bout périphérique du nerf, pendant un court instant, arrête parfaitement et complètement le cœur.

Cette constatation préalable étant faite, on injecte 3 gr. d'orthoforme dans le péritoine. Trois minutes après, les pulsations sont plus accélérées, 228, et plus faibles. On explore la sensibilité du vague, *avec le même courant,* et par deux fois, on arrête le cœur.

On laisse 5 minutes s'écouler, après quoi on excite de nouveau et plusieurs fois le pneumogastrique; or, à ce moment, le cœur qui a 246 pulsations, n'est plus arrêté par le courant qui, au début, suspendait son activité.

L'action suspensive n'est obtenue qu'en renforçant le courant; mais si on revient au courant primitif, il est toujours aussi inefficace.

On interrompt l'expérience, on panse la plaie et on fait reconduire l'animal au chenil. Il s'est parfaitement rétabli.

XIV. — Chien de 20 kilogr., vigoureux et résistant. On inscrit les pulsations carotidiennes.

A l'état normal on compte 84 pulsations; 156 après section du vague droit.

On s'assure préalablement de l'action frénatrice sous l'influence d'un courant faible, juste suffisant; puis on administre 5 gr. d'orthoforme.

Trois minutes après, le pouls est affaibli et accéléré, 204 pulsations, mais notre courant ralentit encore le cœur et l'arrête.

On attend 9 minutes et on constate l'exagération de l'accélération : 258 pulsations; l'excitant électrique porté sur le nerf, ralentit seulement le cœur, mais ne l'arrête pas.

On laisse 10 minutes s'écouler, après quoi on constate que le courant primitivement efficace ralentit à peine le cœur, mais ne parvient pas à l'arrêter.

On renforce progressivement l'intensité de l'excitation; on exagère le ralentissement, mais on ne parvient pas à arrêter le cœur, même avec des courants forts, intolérables à la langue.

Comme la chienne de l'expérience précédente, l'animal s'est parfaitement rétabli.

XV. — Chien âgé, 10 kilogr. Tracé sphygmographique, 102 pulsations à l'état normal; 192 après section du vague droit. On détermine le courant juste suffisant pour arrêter le cœur par excitation du bout périphérique du nerf. Injection péritonéale de 5 gr. d'orthoforme en solution aqueuse, qui, après quatre minutes, détermine l'affaiblissement et l'accélération des pulsations artérielles.

L'excitation portée sur le nerf ralentit le cœur, mais, déjà, ne l'arrête plus.

On attend 10 minutes, le cœur a 210 pulsations et pour l'arrêter, il faut arriver à un courant fort. Mais le chien est dans le collapsus le plus complet, sa respiration très superficielle s'arrête bientôt définitivement, tandis que le cœur continue à battre tout en s'affaiblissant. A cette phase, l'excitation du vague qui avait cessé d'être efficace, avant l'arrêt de la respiration, est plus que suffisante pour produire des effets frénateurs importants. D'ailleurs, spontanément les pulsations artérielles, très accélérées au début, diminuent de nombre, les caractères du tracé indiquent la difficulté avec laquelle la circulation se fait; deux minutes après la suspension de la respiration, on compte 42 pulsations et une excitation du vague à ce moment arrête brusquement et définitivement le cœur.

En somme, il nous paraît évident que l'orthoforme ne produit pas la paralysie des terminaisons modératrices du vague, peut-être atténue-t-il leur sensibilité, mais il est probable que l'accélération cardiaque qu'il détermine est plutôt sous la dépendance d'influences dominantes sur le système des accélérateurs, d'autant plus efficaces que le système modérateur est moins actif.

Analyse des actions pharmacodynamiques essentielles de l'orthoforme.

A) *Action sur le système nerveux.* — Ayant l'intention de faire l'analyse de quelques uns des symptômes les plus apparents que présentent les animaux qui ont absorbé de l'orthoforme et désirant chercher sur quelles parties du système nerveux le médicament porte son action, nous avons songé à nous servir de la grenouille et, pour cela, nous nous sommes assurés d'abord de la nature des manifestations que présente cet animal, sous l'influence de cet agent.

Or, nous avons constaté que l'injection d'un centigr. d'orthoforme, en solution aqueuse à 0,50 °/₀, dans la cavité abdominale d'une grenouille, produit, en moins de cinq minutes, des effets dépressifs qui rappellent ceux que nous avons observés chez le chien et chez le lapin ; parfois ces manifestations sont précédées d'un peu d'agitation et d'exagération de la réflectivité, mais bientôt l'animal perd son énergie et ne se déplace qu'avec lenteur et mollesse; il conserve, sans défense immédiate, les positions et attitudes qu'on lui fait prendre; si on lui étend les pattes en arrière, il ne les ramène en flexion que très lentement; la sensibilité s'émousse aussi progressivement d'une façon évidente. Bientôt les manifestations dépressives s'aggravent et aboutissent à un état paralytique complet, pendant lequel la grenouille est complètement inerte et insensible aux excitations même les plus énergiques. Quand la dose est mortelle, on constate que le cœur s'arrête en diastole avec distension des oreillettes par le sang.

Parmi les manifestations que peut provoquer encore l'orthoforme chez la grenouille, il en est une que nous avons observée, souvent, mais non constamment, dans les premières phases de l'intoxication. Par moments, on voit l'animal en expérience ouvrir la bouche assez largement et à plusieurs reprises, faisant de violents efforts d'expulsion qui déterminent la projection en avant de l'ouverture œsophagienne. On peut voir aussi les animaux se frotter énergiquement le bout du nez avec les pattes, comme s'ils éprouvaient des sensations désagréables dans ces régions.

Mais de ces différents effets nous retenons surtout les actions dépressives et suspensives de la sensibilité périphérique et du mouvement, qui vont nous servir pour l'analyse des actions primitives qui en sont la cause.

XVI. — Une injection intra-abdominale de 0,01 centigr. d'orthoforme a déterminé chez une grenouille les symptômes ci-devant décrits; tandis que l'animal est complètement inerte et insensible aux excitations

périphériques, nous découvrons les nerfs et les muscles des membres postérieurs et par des excitations électriques directes nous constatons que les muscles réagissent parfaitement au contact de l'excitant et que l'excitation du bout périphérique des nerfs moteurs provoque parfaitement les secousses ou le tétanos.

XVII. — Dans le tissu conjonctif de l'extrémité de la patte postérieure gauche d'une grenouille, nous injectons 1 c.c. de la solution d'orthoforme à 0,50 °/o.

Huit minutes après, apparaissent les manifestations déjà décrites; mais on constate que la patte qui a reçu le médicament ne perd pas son énergie ni sa sensibilité plus tôt que celle du côté opposé. Découvrant alors muscles et nerfs, nous voyons, par comparaison, que le contact de l'orthoforme n'a ni modifié ni altéré les organes touchés, cependant du côté de l'injection les tissus sont plus vascularisés, la plaie est plus rouge et saigne davantage. L'exploration électrique des muscles et des nerfs des deux côtés ne permet pas de saisir la moindre différence dans la sensibilité et la réaction.

XVIII. — Nous faisons une injection d'orthoforme dans la cuisse d'une grenouille, au contact même du nerf sciatique. Après l'apparition des effets généraux, nous constatons, par comparaison avec les organes du côté opposé, que l'excitabilité du tronc nerveux n'est pas modifiée d'une façon bien apparente. Les vaisseaux sont plus dilatés et la plaie saigne davantage du côté de l'injection.

XIX. — Nous injectons 0,01 centigr. d'orthoforme dans une patte postérieure d'une grenouille. Les effets généraux apparaissent rapidement, et à cette dose, nous constatons que la patte qui a reçu l'injection est plus paresseuse et a sa sensibilité périphérique plus atténuée que celle du côté opposé. Mais à l'exploration directe, les muscles et les nerfs sont ou paraissent également impressionnables de part et d'autre.

XX. — Après découverte et isolement des nerfs lombaires, qui sont laissés libres, une ligature est placée autour du corps d'une grenouille et serrée fortement pour interrompre toute circulation dans les membres postérieurs.

Après cela, injection de 0,50 centigr. d'orthoforme dans la cavité abdominale.

Les effets produits ont été identiques à ceux précédemment décrits; les membres postérieurs qui n'ont pas reçu le poison, ont présenté toutes les manifestations déprimantes observées en dehors de toute préparation.

XXI. — Grenouille préparée comme la précédente, isolement des nerfs

et ligature circulaire du tronc à la racine des membres postérieurs. L'injection d'orthoforme est faite dans la patte postérieure gauche.

Cette grenouille n'a présenté aucune des manifestations générales qui suivent habituellement l'absorption de l'orthoforme. La patte qui a reçu le médicament a des mouvements qui paraissent plus lents et plus difficiles que ceux de la patte opposée ; elle traine un peu en arrière et à l'exploration on ne constate pas (30 minutes après) de sensibilité apparente. Les mouvements provoqués par l'excitation des muscles sont faibles et l'excitation du nerf sciatique ne produit que des contractions faibles du gastro-cnémien.

Nous examinons cette grenouille quatre heures après l'injection et nous constatons que les effets précédents se sont aggravés. Dans la patte médicamentée, la sensibilité seule paraît un peu conservée, mais l'excitation du nerf sciatique et des muscles est totalement négative, tandis que du côté opposé tout est normal ou paraît normal.

XXII. — Grosse et belle grenouille, préparée comme les précédentes (isolement des nerfs lombaires et ligature circulaire du tronc). Injection hypodermique dans la patte postérieure gauche de 0,01 centigramme d'orthoforme. Comme précédemment, l'absorption étant supprimée, aucune manifestation générale apparente. Pendant toute la première partie de l'expérience, la grenouille a conservé son attitude normale, les mouvements sont aussi libres à gauche (côté de l'injection) qu'à droite, et la sensibilité périphérique n'est pas modifiée.

Quatre heure après, on constate un peu d'insensibilité et de gêne motrice à gauche; par l'excitation directe des nerfs sciatiques et des muscles on peut voir, qu'à égalité de courant, les organes au contact de l'orthoforme réagissent plus faiblement que ceux du côté opposé. L'excitation du nerf sciatique met très bien en tétanos les muscles du côté droit, tandis que du côté gauche, la tétanisation est moins soutenue, plus dissociée.

Ces expériences analytiques, faites chez la grenouille, nous apprennent en somme que les effets déprimants généraux de l'orthoforme, dans les cas où le médicament peut être absorbé, sont d'origine centrale et que les actions locales qu'il peut déterminer sont lentes à se produire, exigeant un contact prolongé de l'agent modificateur, et une absorption entravée ou aussi ralentie que possible.

Quand la dose est suffisante et quand toutes les conditions de l'absorption sont réalisées, les grenouilles meurent avant qu'il soit possible de

saisir une modification apparente dans la sensibilité et l'excitabilité des organes situés dans la région où a été faite l'injection, comparativement à ceux des régions non directement en contact avec le médicament.

Enfin, et sans insister davantage, nous avons étudié comparativement les effets de l'orthoforme chez des grenouilles acérébrées et chez des grenouilles normales, mais nous n'avons pas observé, dans les manifestations, des différences méritant d'être spécialement mentionnées. L'ablation du cerveau ne semble pas modifier les effets que nous venons de décrire.

B) *Modifications des sécrétions.* — Nous avons vu plus haut que, chez le chien, l'orthoforme produit une exagération notable des sécrétions, notamment des sécrétions salivaires et lacrymales; nous avons relevé les mêmes actions chez le porc et chez le lapin. Ces modifications sécrétoires varient avec la dose et avec l'intensité des effets; elles apparaissent souvent très rapidement, 5 ou 6 minutes, par exemple, après une injection péritonéale de 5 gr. de médicament chez un chien de 10 à 11 kilogr.

La salive et les larmes qui s'écoulent, parfois abondamment, sont colorées en jaune; nous y avons recherché la réaction caractéristique, au moyen du perchlorure, mais toujours sans succès. L'examen spectroscopique et d'autres analyses ne nous ayant rien appris non plus, nous ne savons pas, actuellement du moins, à quoi attribuer la coloration des liquides sécrétés.

L'origine des modifications sécrétoires produites par l'orthoforme nous paraît surtout, mais non exclusivement, liée à des actions centrales.

Enfin, chez les animaux qui avaient reçu les solutions d'orthoforme, dans le tissu conjonctif, dans une veine ou dans la cavité péritonéale, les liquides contenus dans l'estomac ou dans l'intestin ne nous ont pas donné de réaction permettant de croire à une élimination, par ces voies, du médicament ou de ses dérivés; aussi croyons-nous que les vomissements observés à la suite de ces administrations doivent être mis sur le compte d'un effet sur les centres nauséeux, d'autant plus que nous avons vu des efforts apparaître même chez des animaux qui avaient subi la section double des pneumogastriques.

Cependant, il est non moins certain que les vomissements qui surviennent parfois si rapidement chez le chien à la suite de l'introduction de doses un peu élevées d'orthoforme dans l'estomac, doivent être mis sur le compte d'une action réflexe, conséquence du contact du médicament avec la muqueuese de l'estomac.

c) *Modifications de la température.* — Chez le chien, dans les conditions où nous l'avons essayé, indépendamment de l'immobilisation et des effets

dépressifs généraux qu'il a déterminés, nous n'avons pas vu l'orthoforme produire des modifications bien nettes de la température; parfois celle-ci a eu des tendances à baisser un peu, mais dans d'autres circonstances elle s'est plutôt relevée.

Chez le lapin, nous n'avons pas été mieux renseignés, sauf cependant dans les cas où nous avons administré des doses fortes de chlorhydrate d'orthoforme.

En voici un exemple :

Lapin vigoureux, pesant 2,490 gr. Le 24 mai, à 10 1/2 heures du matin, sa température normale étant de 39°7, nous lui faisons une injection péritonéale de 1,50 gr. de chlorhydrate d'orthoforme.

Cinq minutes après, l'animal a présenté tous les signes de dépression nerveuse, ci-devant décrits, mais ces premiers accidents progressivement dissipés, il est resté, pendant tout le jour, simplement immobile et comme abruti dans un coin du laboratoire. Sa température a présenté les modifications suivantes :

11 h. 30′	36°1
12 h.	35°8
1 h.	35°2
1 h. 30′	35°7
2 h.	35°7
2 h. 30′	35°5
3 h.	35°8
3 h. 30′	35°6
4 h.	36°1
4 h. 30′	36°1
5 h.	36°1
5 h. 30′	36°3
7 h.	36°7

Le lendemain, 25 mai, l'animal semble complètement rétabli, il a 38°8 de température.

Dans une autre expérience, une injection péritonéale de 0,80 centigr. de chlorhydrate d'orthoforme à un lapin de 1,870 gr. a fait tomber la température de 39°8 à 37°3 après 30 minutes, 36°8 après 4 heures, 36°3 après 5 heures, 35°6 après 6 heures, 34° après 7 heures, 26° après 9 heures.

En résumé, le chlorhydrate d'orthoforme nous a donné, chez le lapin, des effets hypothermisants très accusés; beaucoup moins évidents chez le chien, où nous avons observé, parfois, des élévations de la température.

D) *Modifications du sang.* — A l'autopsie de plusieurs animaux, chiens

ou lapins, tués par des injections veineuses ou intrapéritonéale d'orthoforme nous avons noté une altération du sang, caractérisée par une coloration brune, qui sur un linge blanc laisse une tâche marron rappelant la couleur du chocolat; nous avons vu également cette altération du sang chez des animaux qui avaient reçu des doses fortes mais non toxiques du médicament.

Ce sang, dilué dans l'eau et examiné au spectroscope, ne nous a pas donné de bande d'absorption anormale, notamment nous n'avons pas vu trace de la formation de méthémoglobine. Cependant, en faisant tomber quelques gouttes de sang dans un sérum artificiel contenant de l'orthoforme dissous, nous avons vu, au bout de quelques instants, la coloration brune apparaître et l'altération a été telle qu'à l'examen spectroscopique de la dilution, les bandes d'absorption normales de l'hémoglobine avaient totalement disparues.

Les altérations du sang sont de même nature, mais beaucoup plus rapides et beaucoup plus intenses avec le chlorhydrate d'orthoforme, qui très promptement, *in vitro* et chez l'animal, produit la modification spectroscopique et les changements de couleur dont nous venons de parler.

Nous avons alors fait agir ce chlorhydrate d'orthoforme sur du sang de grenouille dilué dans un sérum artificiel et, au microscope, nous avons vu qu'il altère profondément les globules; ceux-ci sont déformés, perdent leurs contours, se réduisent à leur noyau et finissent par disparaître. Mais dans la production de ces altérations que l'orthoforme basique ne détermine qu'à dose forte et après un contact prolongé, l'acidité du chlorhydrate nous a paru jouer un rôle important.

D'après les constations que nous avons faites, nous pensons que les effets hypothermisants de ce dernier produit doivent être en grande partie liées aux altérations du sang qu'il détermine. En effet, chez les lapins dont nous avons parlé plus haut et dont la température a baissé d'une façon si notable après l'administration de doses fortes de chlorhydrate d'orthoforme, le sang avait pris la teinte brune ci-devant signalée.

Conclusions.

En raison de l'avenir qui semble réservé à l'orthoforme dans la thérapeutique, ce médicament méritait d'être étudié complètement, non seulement à la clinique mais au laboratoire. Aussi, avons-nous pensé, sans intention de faire de la toxicologie avec un agent que tout le monde proclame inoffensif, qu'il était intéressant de savoir comment l'orthoforme peut être absorbé, quelles sont les propriétés pharmacodynamiques

générales qu'il possède et dans quelles conditions il produit l'empoisonnement, lorsqu'on l'administre à doses élevées.

L'étude expérimentale des effets locaux de l'orthoforme, sur les organes de sensibilité et de mouvement, démontre que ces effets ont peu d'intensité et ne sont pas comparables à ceux des agents réputés anesthésiques locaux. Il semble bien, et c'est conforme à ce que les observations pratiques nous enseignent, que l'orthoforme est un ***analgésique***, au sens vrai du mot, plutôt qu'un anesthésique, comme on l'a dit parfois.

L'orthoforme s'obtient en dissolution aqueuse à 0,50 °/₀, mais à un titre plus élevé, les solutions, qui se font à chaud, précipitent par le refroidissement. Sa solubilité dans l'alcool est beaucoup plus grande.

L'orthoforme en dissolution est absorbé facilement par l'estomac et l'intestin. Lorsqu'il est seulement en suspension, il peut trouver dans l'estomac les conditions suffisantes à sa dissolution et à son absorption, grâce à sa transformation en chlorhydrate par l'acide du suc gastrique.

Injecté dans le tissu conjonctif sous-cutané, ou mieux dans le péritoine, l'orthoforme en solution est rapidement absorbé. En vue de recherches particulières on peut aussi l'introduire dans les veines. Sur les plaies où on l'applique en poudre, l'orthoforme peut se dissoudre dans les liquides qui les imprègnent, mais en faible proportion.

Par les manifestations des effets qu'il produit après absorption, l'orthoforme se signale comme un déprimant nervin remarquable.

Ces actions sont les mêmes chez tous les animaux, avec quelques caractères excitants pouvant se traduire, au début, par des spasmes et des secousses légères.

Si une comparaison pouvait être faite, nous dirions que l'orthoforme se comporte chez les mammifères comme la cocaïne chez la grenouille. Dans tous les cas, les effets généraux déprimants qu'il détermine sont d'origine centrale, bulbo-médullaire, tandis que la plupart des modifications périphériques exigent un contact direct du médicament avec les éléments terminaux.

Pendant l'action de l'orthoforme la pression artérielle baisse et le cœur s'accélère beaucoup en s'affaiblissant; les mouvements respiratoires sont aussi plus rapides. D'après nos expériences, l'accélération cardiaque que nous avons enregistrée doit être sous la dépendance d'influences dominantes sur le système des accélérateurs, d'autant plus efficaces que le système modérateur est moins actif. Le médicament, en effet, ne produit pas la paralysie des terminaisons modératrices des vagues, mais semble simplement diminuer leur sensibilité.

Les effets de l'orthoforme sont accompagnés d'hypersécrétion glandulaire; la salive et les larmes, notamment, sont sécrétées en plus grande quantité et sont colorées en jaune.

L'administration de doses élevées d'orthoforme par l'estomac, chez le chien, provoque rapidement des vomissements, mais, en dehors de ces accidents immédiats d'ordre réflexe, les nausées et les vomissements s'observent aussi comme manifestations consécutives aux injections intra-péritonéales et hypodermiques de ce médicament.

Chez le chien l'orthoforme est toxique à la dose de 0,50 centigr. par kilogramme, en injections péritonéales; par ingestion, il est dangereux à une dose un peu supérieure à 1 gr. par kilogramme, mais de ce côté les causes de variabilité sont assez nombreuses.

Chez le lapin, la toxicité de l'orthoforme est de 0,40 à 0,45 centigr. par kilogramme, par injection péritonéale; de 0,214 milligr. par kilogramme, par injection veineuse.

Par conséquent, quand l'orthoforme peut, dans un temps assez court, passer en quantité suffisante dans la circulation, il produit des troubles graves et sa toxicité peut être mise en évidence.

Si dans l'usage que l'on en fait comme analgésique local, il se montre inoffensif et ne produit pas de trouble général, c'est parce que, d'abord, il s'absorbe trop lentement pour se trouver en proportion suffisante dans l'organisme, ensuite, parce qu'il a un pouvoir d'imprégnation très faible. En effet, l'orthoforme ne paraît agir qu'en masse, d'une façon soudaine et relativement fugace; il s'élimine fort bien, de telle sorte que, à doses modérées, il peut traverser l'organisme rapidement et sans produire aucune modification.

Pratiquement, il est donc exact de le considérer comme un médicament dépourvu de toxicité. Cependant, contrairement à beaucoup d'auteurs, nous ne disons pas qu'il est absolument inoffensif.

Lyon, 20 février 1899.

BIBLIOGRAPHIE.

1897.

EINHHORN et HEINZ : Münch. med. Wochenschrift, N° 34.
KLAUSSNER : Id., id. N° 42.
NEUMAYER : Müñch. med. Wochenschr., N° 44.
LICHWITZ et SABRAZÈS : Bulletin médical, N° 94.
HIRSCHBRUCH : Berliner klin. Wochenschr., 20 Décembre.
KALLENBERGER : Inaugural-Dissertation, München.

1898.

KINDLER : Fortschritte der Medicin, N° 7.
LICHWITZ et SABRAZÈS : Bulletin médical, N° 7.
LICHWITZ : Archiv. intern. de Laryngol., Otol. et Rhinol., janv. et février.
YONGE : British medic. Journ., 5 février.
BLONDEL : Bulletin de Thérapeutique, N° 10.
KASSEL : Therap. Monatschr., N° 10.
JESSEN : Deutsche Zahnärzt. Wochenschr., N° 10.
BEROLD : Münch. med. Wochenschr., N° 12.
KALLENBERGER : Berlin. klinische Wochenschr., N° 12.
HIRSCHBRUCH : Id., id., id.
KORN : Aertzliche Praxis, N° 13.
GAREL et BERNOUD : Lyon médical, N° 13.
DREYFUSS : Münch. med. Wochenschr., N° 17.
BONNARD : L'Odontologie, 30 mai.
FINK : Aertzliche Praxis, N° 20.
HERZFELD : Deutsche med. Wochenschr., N° 25.
MOSSE : Deutsche med. Wochenschr., N° 26.
SCHEECH : Münch. med. Wochenschr., N° 26.
BOCK : Therap. Monatschr. f. prakt. Derm., N° 27.
SOULIER et GUINARD : Société de Biologie, juillet.
ROGUÈS : Annales des mal. des organes génito-urinaires.
KLAUSSNER : Münch. med. Wochenschr., N° 42.
HECKER : Inaugural-Dissertation, Berlin.
TEISSERRE : Thèse de Paris.
DUCRAY : Thèse de Lyon.

1899.

DANLOS : Société de Dermat. et Syphiligraphie, 12 janvier.

Aus dem Institut für experimentelle Therapie des Prof. Behring in Marburg a/L.

Beiträge zum Wesen und zur Bekämpfung der Streptokokkeninfectionen

von

Walter von LINGELSHEIM.

I. Der Streptokokkus longus in seinen verschiedenen Formen verglichen mit verwandten Kokkenarten.

Die folgenden Untersuchungen beziehen sich im Wesentlichen auf ein Streptokokkenmaterial, das ich im Anhange tabellarisch zusammengestellt habe. Ausser den daselbst aufgeführten Stämmen habe ich zeitweilig noch andere besessen, die Kulturen aber wieder eingehen lassen, nachdem sich die Identität mit schon vorhandenen herausgestellt hatte.

Das erste, was beim Experimentieren mit Streptokokken verschiedener Herkunft dem bakteriologischen Arbeiter Schwierigkeiten bereitet, ist die Frage, in wie weit die zwischen verschiedenen Stämmen feststellbaren Unterschiede zur Annahme verschiedener Streptokokkenarten berechtigen und in wie weit dieselben als bloss zufälliger und vorübergehender Natur anzusehen sind. Die Ansichten haben hier, von der Entdeckung der Streptokokken an bis auf den heutigen Tag, nicht unerheblich geschwankt.

Fehleisen und Rosenbach wollten die Streptokokken des Erysipels scharf von denen der Eiterung trennen und zwar hauptsächlich gestützt auf ihre Beobachtungen an Kulturen auf festen Nährböden. Was jedoch diese Autoren als wesentliche Unterschiede ansahen, erwies sich in der Folgezeit als nicht stichhaltig, es zeigte sich vielmehr, dass rein zufällige Umstände, wie z. B. Differenzen im Alter der Kulturen, im Impfmodus, in der Kolonieenzahl etc. für das Aussehen der Kulturen mehr in Betracht

kamen als die Verschiedenheit der Herkunft. Ich erklärte deshalb in einer früheren Arbeit (43) die Streptokokken aus Erysipelen mit denen aus Eiterungen für identisch und schlug für dieselben, auf Grund ihrer gemeinsamen morphologischen Charaktere, die Bezeichnung « Streptokokkus longus » vor. Die Identität wurde dann noch wahrscheinlicher, als es sich zeigte, dass auch das pathogene Verhalten der aus Eiterungen stammenden Streptokokken nicht grundsätzlich von dem der Erysipelstreptokokken abwich. Ich konnte in einer späteren Arbeit (44) darauf hinweisen, dass man, beim Kaninchen wenigstens, Erysipel erzeugen kann mit langen Streptokokken gleichviel welcher Herkunft, und dass es zur Erzeugung dieses Processes nur eines bestimmten Impfmodus und einer bestimmten Virulenz des Streptokokkus bedürfte. Für den Menschen erbrachte später denselben Nachweis PETRUSCHKY (62), dem es gelang, mit Streptokokken aus Peritonealeiter typisches Erysipel zu erzeugen. So schienen alle Zweifel an der Gleichartigkeit wenigstens der in Bouillon lange Ketten bildenden Streptokokken beseitigt; als in neuester Zeit verschiedene bei streptokokkenimmunisierten Thieren gemachte Erfahrungen aufs Neue Zweifel an der Identität erweckten. Es hat sich nämlich hierbei gezeigt, dass sowohl die activ wie passiv gegen Streptokokken acquirierte Immunität gegenüber langen Streptokokken verschiedener Herkunft, auch unter Voraussetzung gleicher Virulenz des Impfmateriales, einen sehr verschieden starken Schutz gewährt. Diese Beobachtungen lassen auf Unterschiede auch innerhalb der Gruppe der langen Streptokokken schliessen und werden vielleicht bei weiteren Untersuchungen zu einer Abgrenzung von Varietäten führen können.

Zur Zeit sind wir jedoch noch in unserem Urteil auf morphologische und kulturelle Kriterien angewiesen, und auf Grund dieser erweisen sich die Streptokokken des Erysipels, sowie die der meisten eitrigen und septischen Processe als eng zusammengehörig (Streptokokkus longus), andere zeigen jedoch Differenzen, die meines Erachtens zu einer Abgrenzung von diesen nötigen. Was mir hier für die Beurteilung als wichtig und massgebend erscheint, möchte ich in Folgendem den weiteren Betrachtungen voranstellen.

Morphologischen Kriterien.

Die Streptokokken verdanken ihr wichtigstes morphologisches Kriterium, das Kettenwachstum, der Neigung ihrer Glieder, sich nur nach einer Richtung zu teilen. Diese Neigung ist nun bei dem Streptokokkus longus viel ausgesprochener als bei den meisten übrigen in Ketten auftretenden

Kokkenarten und verlässt ihn selbst dann nicht, wenn durch besondere Einflüsse die Fähigkeit zur Kettenbildung herabgesetzt ist. Ich glaube sogar, dass man aus einer nachweisbaren Abweichung von diesem Teilungsprincip schon mit Sicherheit auf eine andere Art schliessen kann. Ich möchte hier nur den Streptokokkus coli gracilis erwähnen, der von Escherich (15) als constanter Bewohner des Darmkanals bei Fleischnahrung nachgewiesen wurde. Derselbe müsste, wollte man allein auf die Länge der von ihm gebildeten Ketten Rücksicht nehmen, zu den langen Streptokokken gerechnet werden. Nach seinem ganzen kulturellen Verhalten jedoch, Gelatineverflüssigung etc. gehört derselbe jedoch entschieden nicht hierher. Er lässt sich jedoch schon nach dem mikroskopischen Präparat aus dieser Gruppe ausscheiden und zwar auf Grund der ausgesprochenen Neigung mancher Kokken, sich auch in der zur Längsaxe der Kette senkrechten Richtung zu teilen. Solche Querteilungen sind auch bei anderen Streptokokkenformen beobachtet, so bei den Escherich'schen Streptokokken der Säuglingsenteritis, bisweilen auch bei den früher von mir beschriebenen verflüssigenden Streptokokken, die ich im weiteren als Streptokokkus brevis liquefaciens bezeichnen möchte, und anderen. Es können so Tetradenformen, ganze Doppelketten, nach Stolz (75) auch wirkliche Gabelungen beobachtet werden. Es sei noch erwähnt, dass solche Teilungsformen bei den Streptokokken zuerst von Babes und von Duclaux beschrieben worden sind.

Eine Eigenthümlichkeit namentlich mancher kurzen Streptokokkenformen ist es, sich im Thierkörper, bisweilen auch auf künstlichen Nährböden, mit einer für gewöhnlich als Kapsel bezeichneten Hülle zu umgeben. Es gehören hierzu der Fränkel'sche Pneumokokkus, die kurzen Streptokokken der Lungenseuche der Rinder (Péripneumonie contagieuse du gros bétail) von Poels und Nolen (64), die der Brustseuche der Pferde (Pleuropneumonia contagiosa) von Schütz (72) ferner die von Bonaghi (6) aus einer Meerschweinchenlunge gezüchtete Form.

Diese Kapsel ist jedoch für die genannten Streptokokken nicht so charakteristisch, dass man auf ihren Nachweis hin den Streptokokkus longus ausschliessen könnte. Auch hierzu mit Sicherheit gehörende Vertreter bilden im Thierkörper vielfach sehr deutliche Kapseln, unter anderen that dies konstant der früher von mir beschriebene Streptokokkus longus muriseptious. Aber auch von anderen Autoren sind solche Kapseln bei langen Streptokokken beobachtet, so von Pasquale (60) und Bordet (7). Der letztere scheint denselben sogar eine besondere Aufgabe beizumessen, deren wesentlichste Punkte ich hier kurz wiedergeben möchte. Bordet

beobachtete, dass nach intraperitonealer Injektion von Bouillonkulturen des Streptokokkus longus (Marmorek) sich einzelne der in die Bauchhöhle eingebrachten Kokken mit einer Kapsel umgaben und dass gerade diese Streptokokken es waren, die der Aufnahme durch die Leukocyten Widerstand entgegensetzten. Diese kapselführenden Streptokokken waren es ausschliesslich, die zu einer intensiven Vermehrung gelangten und so den Tod der Thiere herbeiführten. BORDET hegt deshalb die Vermuthung, dass diese Kapsel etwas mit der von ihm angenommenen, auf die Leukocyten negativ chemotaktisch wirkenden Substanz zu thun habe resp. dass sie diese Substanz selbst darstelle.

Dieser Auffassung kann ich aus dem Grunde nicht ganz beipflichten, weil auch nicht kapselführende Streptokokken in ganz gleichem Grade wie jene der Phagocytose Widerstand entgegensetzen können. Dagegen scheint mir eine besondere, an genuinem Eiweiss reiche, Beschaffenheit des Nährbodens eine von den Bedingnissen der Kapselbindung zu sein. Wenigstens sah ich manche Streptokokken in ganz junger Kultur auch extra corpus Kapseln bilden, wenn sie auf Serum gezüchtet wurden. Auch PASQUALE scheint ähnliche Beobachtungen gemacht zu haben.

Wenn ich somit die Bordet'sche Auffassung hinsichtlich der Bedeutung der Kapseln als zu weit gehend erachte, so möchte ich dieselben doch auch nicht als gleichwertig den Hüllen ansehen, die der Vereinigung der Kokken untereinander dienen. Solche Hüllen können bisweilen die Kokken schlauchartig umgeben, wie ich das bei einer aus der Mundhöhle gezüchteten, dem von FRIEDRICH (23) beschriebenen Streptokokkus ähnlichen, Form gesehen habe. Nach der Färbung zeigten sich die Ketten aus lauter Diplokokken bestehend, die in grösseren Abständen befindlich nur durch eine umschliessende Hülle zusammengehalten werden konnten. Ferner müssen ähnliche Hüllsubstanzen angenommen werden bei allen Konglomerate bildenden Formen, namentlich aber bei denen, die an der Oberfläche Zooglöen oder Häute bilden. Zu den letzteren gehört der Streptokokkus involutus von KURTH (38) sowie verschiedene von mir reingezüchtete kurze Formen, so der Streptokokkus Nr 19 der Tabelle. Bei dem letzgenannten geht die Hüllsubstanz in das flüssige Nährsubstrat schliesslieh über und verleiht demselben eine leicht fadenziehende Beschaffenheit. Durch Essigsäuerezusatz lassen sich dann Fällungen erzielen. Alle diese letztgenannten Streptokokken, mit weichlicher schleimiger Hüllsubstanz auf künstlichen Nährböden, zeigen im Thierkörper keine Kapseln, während umgekehrt die im Thierkörper kapselbildenden nur unter besonders günstigen Bedingungen (Serumzusätze)

auf unseren Kulturen Hüllen zeigen. Die Hüllen der letzteren Art führen ferner nicht zu einer besonders ausgiebigen Vereinigung der Kokken untereinander, sonder scheinen eher ein Trennungsmittel für dieselben abzugeben. Alles in allem muss diese Art Kapseln als aus anderen Substanzen bestehend und für andere Funktionen bestimmt angesehen werden als die schleimige Hüllsubstanz in den Zooglöen und Konglomeraten.

Länge und Gestalt der Ketten waren die Kriterien, auf die hin KURTH (37) und ich eine Einteilung der Streptokokken anzubahnen versuchten. Es ist nun ohne weiteres zuzugeben, dass eine Einteilung organischer Gebilde wechselnder Grösse auf Grössenmasse hin an sich etwas bedenkliches hat. Im Bewusstsein dieser Schwierigkeit fügte ich deshalb noch eine Reihe andere Kriterien, so das Peptonisirungsvermögen, das Kartoffelwachsthum und das Verhalten gegen Blutserum hinzu. Gleichwohl hat die Einteilung in kurze und lange Streptokokken verschiedentlich Verwirrung hervorgerufen, und ich möchte deshalb hier noch einmal eingehender auf die wesentlichsten Punkte zurückkommen. Zunächst muss man sich hier darüber klar werden, was man unter lang und was man unter kurz verstehen will. Ich verstehe unter kurzen Ketten solche, die zwischen 2 und 6, allerhöchstens und ausnahmsweise 8 Kokken enthalten, und unter langen alle solche, die durchschnittlich eine grössere Gliederzahl haben. Diese Grössenmasse kommen für die Beurteilung nur in Betracht, wenn zur Kultur eine Bouillon von bestimmter Zusammensetzung Verwendung findet. Es soll dies eine schwach alkalische Fleischbouillon mit einem Peptongehalt nicht über 1,5 % sein.

Unter solchen Verhältnissen bilden nun nach meinen früheren Angaben die langen Streptokokken lange, die kurzen Streptokokken kurze Ketten. Änderte man den Nährboden, wenn auch nur durch Erhöhung des Peptongehaltes, so konnten auch die langen Streptokokken kurze Ketten bilden (44), züchtete man dagegen auf Blutserum, so konnten auch die kurzen Streptokokken lange Ketten bilden (43). Im Thierkörper aber wurden der Regel nach, wenigstens wenn es sich um ganz akute Infektionen handelte, nur kurze Ketten gebildet.

Nun zeigte sich aber, dass auch unter Berücksichtigung der angeführten Kautelen Ausnahmen von der Regel eintraten, die den Werth des Grössenkriteriums ganz illusorisch zu machen schienen. So berichteten eine Reihe von Autoren, wie Streptokokken mit anfänglich langer Kettenbildung durch Thierpassage in solche mit kürzer erübergegangen waren, und umgekehrt konnten KRUSE und PANSINI (35) den für gewöhnlich in

Diplokokken auftretenden Fränkel'schen Pneumokokkus zu so langen Ketten heranzüchten, dass er nicht mehr von langen Streptokokken unterschieden werden konnte. Aus meiner eigenen Erfahrung werde ich noch auffälligere Beispiele für die Variabilität der Kettenlänge anzuführen haben.

So habe ich den schon erwähnten aus einer menschlichen Sepsis stammenden Streptokokkus longus Nr. 3 der Tabelle in eine ausschliesslich in feinen Diplokokken wachsende Form umgewandelt. Dieser Diplokokkencharakter blieb dem Streptokokkus durch mehrere Monate eigen, bis es durch geeignete Züchtung und Thierpassage, auf die ich noch zurückzukommen habe, gelang, die ursprünglich langkettige konglomerierende Form in aller Deutlichkeit wiederherzustellen. Umgekehrt habe ich einen Fränkel'schen Diplokokkus durch Züchtung auf Zuckerbouillon, wobei auf eine genaue Neutralisierung der in grossen Mengen gebildeten Säuren geachtet werden musste, innerhalb weniger Tage in eine langkettige Form umgewandelt.

Eine nähere Analyse dieser Umzüchtungen zeigt nun weiter, dass es sich hier keineswegs um ein rein äusserliches und zufälliges Naturspiel handelt, sondern dass diesen Vorgängen eine deutlich nachweisbare Gesetzmässigkeit zu Grunde liegt. Wenn ich bei dem zuerst gewählten Beispiele des Streptokokkus longus Nr. 3 bleibe, so handelte es sich hier von Haus aus um eine langkettige konglomerierende Form, die nach ihrer Reinkultivierung sich als höchst virulent für Mäuse und Kaninchen erwiesen hatte. Dieselbe war dann durch 1 1/2 Jahre ausschliesslich auf künstlichen Nährböden (Agar) weiter gezüchtet, wodurch sich zwar ihre morphologische Charactere wenig geändert hatte, die Virulenz aber so weit heruntergegangen war, dass es mehr als 5 ccm einer frischen Bouillonkultur bedurfte, um bei intraperitonealer Injection ein mittelgrosses Kaninchen zu töten, während Meerschweinchen auch nach Applikation noch grösserer Mengen keine Krankheitserscheinungen zeigten. Eine zweitägige Bouillonkultur dieses Streptokokkus wurde nun centrifugiert und der Bodensatz von 150 ccm einem Meerschweinchen intraperitoneal injiciert. Das ziemlich kokkenreiche Exsudat des hieran verendeten Thieres wurde nun wieder mit den abcentrifugierten Streptokokken von 100 ccm Bouillonkultur gemischt und einem zweiten Meerschweinchen intraperitoneal injicirt. Aus dem Bauchhöhlenexsudate dieses Thieres konnte nun ein Streptokokkus gezüchtet werden, der auf Bouillon ein kümmerliches Wachtstum zeigte, gut dagegen auf Serumbouillon (zwei Teile Bouillon 1 Teil Pferdeserum) wuchs und zwar mit diffuser Trübung und unter

ausschliesslicher Bildung feiner den Fränkel'schen Pneumokokken ähnlicher Diplokokken. Auf Gelatine trat kein, auf Agar nur geringfügiges Wachsthum in Form feinster runder Pünktchen mit glattem Rande und leicht granuliertem Gefüge ein. Weiter aber war diese Streptokokkenform, die ich als Streptokokkus longus Nr. 3α (1) bezeichnete, dadurch ausgezeichnet, dass die Kulturen schnell abstarben und ihre Virulenz in einigen Tagen einbüssten, Eigenschaften durch die sie den Fränkel'schen Kokken noch näher rückten. Die Virulenz war eine geringe und man bedurfte mehr als 5 ccm einer Serumbouillonkultur, um ein mittelgrosses Meerschweinchen durch intraperitoneale Injektion zu töten. Eine Erhöhung derselben schien zuerst nicht möglich, da fortgesetzte Thierpassagen nur zu noch weitergehenderer Abschwächung führten. Erst als ich nach einigen Monaten die Versuche wieder in Angriff nahm, gelang es durch Einführung eines neuen Nährbodens und zwar der später zu betrachtenden « Druckbouillon » und nachfolgende Thierpassage die Virulenz auch für Meerschweinchen zu steigern und zwar so, dass schon 0,005 ccm der Bouillonkultur ein Meerschweinchen tötete. Jetzt war aber auch aus dem Diplokokkus wieder ein Streptokokkus geworden und zwar dieselbe lange Ketten und Konglomerate bildende Form, von der ich ausgegangen war.

Es konnte mir nach alledem kaum zweifelhaft sein, dass es sich bei dem kurzen α-Streptokokkus 3 um eine degenerierte Form des Streptokokkus longus 3 gehandelt hatte, die dadurch zu Stande gekommen war, dass auf den durch langes Züchten auf künstlichem Nährboden geschwächten, so zu sagen labil gewordenen, Streptokokkus die energisch baktericiden Kräfte des Meerschweinchenkörpers eingewirkt hatten. Durch Versuche in der gleichen Richtung mit anderen Streptokokken konnte ich mich später überzeugen, dass solche α-Formen sich von einer ganzen Reihe Stämmen des Streptokokkus longus herstellen lassen und zwar nach dem bereits angegebenen Schema, dass man dieselben in *geschwächtem Zustande, aber in grosser Individuenzahl auf widerstandsfähige Thiere* (Meerschweinchen, Ratten) einwirken lässt. Die Rückverwandlung in die lange Form gelingt häufig von vornherein nicht durch die Thierpassage, wohl aber nach vorausgeschickter Züchtung auf geeigneten Nährboden (Druckbouillon, Kaninchserum).

Nun bedeutet aber an sich ja die Diplokokken- oder kurze Form

(1) Alle nach diesem Modus abgeänderten Kulturen bezeichnete ich später als α-Kulturen des betreffenden Streptokkus.

keinen degenerativen Zustand gegenüber der langen Form. Sie kann im Gegenteil sogar die physiologisch leistungsfähigere Form darstellen. Dies zeigt sich z. B. an dem Beispiel von den Fränkel'schen Kokken, die vor der Kulivierung auf Zuckerbouillon hochvirulent waren, nachher aber — in der Form der langen Ketten — sich als unvirulent erwiesen. Ich könnte als analoges Beispiel noch den Streptokokkus brevis Nr. 12 erwähnen, der aus einer diphtherischen Pseudomembran gewonnen war. Dieser Streptokokkus, vielleicht identisch mit den von D'ESPINE und MARIGNAC aus Scharlach gezüchteten Streptokokken, von denen er sich aber durch hohe Giftigkeit unterschied, zeigte nach Passage des Meerschweinchens lange Streptokokkenformen, *aber unter Einbusse seiner Virulenz*. Auch hier liesen sich noch weitere Beispiele anführen, dass für manche Formen gerade die lange Kettenform in pathogener Beziehung die weniger leistungsfähige darstellt.

Wir kommen nach alledem mit Notwendigkeit zu dem Schluss, dass im pathogenen Zustande das morphologische Substrat für den einen Streptokokkus die lange Form ist, für den anderen die kurze. Hiernach halte ich das Einteilungsprincip in lange und kurze Streptokokken für gerechtfertigt, allerdings aber unter Berücksichtigung des pathogenen Verhaltens. Aus diesem Grunde möchte ich den Zusatz « pathogenes », zu Streptokokkus longus, wie er sich schon in dem Flügge'schen Lehrbuch (Microorganismen, 3. Aufl.) vorfindet, für ganz zweckmässig halten.

Um in konkreten Falle zu entscheiden, ob ein Streptokokkus longus oder brevis vorliegt, wird man also vielfach genöthigt sein, das Thierexperiment und eventuell noch geeignete Nährböden zu Hülfe zu nehmen. Ergiebt sich hier, dass mit steigender Virulenz die kurze Form eintritt, so handelt es sich um einen Streptokokkus brevis, im anderen Falle um einen Streptokokkus longus.

Verfährt man in dieser Weise, so erweist sich bald eine ganze Reihe von zunächst als kurze Streptokokken imponierenden Formen als abgeschwächte resp. degenerierte lange Streptokokken. Namentlich aus länger andauernden pathologischen Processen, aus alten Abcessen, Endocarditiden etc., kurzum da, wo die baktericiden Einflüsse des Körpers lange eingewirkt haben, lassen sich solche Streptokokken züchten und sind dann vielfach auch in der Litteratur als besondere Spezies des Streptokokkus brevis beschrieben worden.

Ausser gewissen Ausmassen in der Kettenlänge zeigen die Streptokokokken Eigenthümlichkeiten in der Krümmung und Anordnung der

Ketten. Es sind das die Kriterien, auf die KURTH in seiner Einteilung Wert legte. Er unterschied die wenig gliedrigen graden, von den reichgliedrigen geschlängelten Formen, und teilte die letzteren wieder je nach dem Grade der Schlängelung und Verfilzung in verschiedene Unterabteilungen. Diese verschiedenen Wuchsformen sind jedoch keineswegs konstant genug, um darauf Varietäten innerhalb des Streptokokkus longus abgrenzen zu können. Mit solchen Versuchen wird man, wie ich schon eingangs bemerkte, warten müssen, bis sich andere Kriterien, vielleicht auf Grund spezifischer Serumreaktionen, ergeben haben.

Was schliesslich die Färbbarkeit betrifft, so nimmt der Streptokokkus longus (pathogenes) die Gram'sche Färbung an, allerdings in verschiedener Intensität. Formen, die sich auch bei vorsichtiger Behandlung völlig entfärben, zeigen nach meiner Erfahrung auch in ihrem übrigen Verhalten, der Pathogenität, dem Aussehen des Kornes und der Kolonieen, Unterschiede, die ihre Zugehörigkeit zu der hier betrachteten Gruppe der langen Streptokokken unwahrscheinlich machen.

Kulturelle Kriterien.

Während in den ersten Mitteilungen über Züchtungen von Streptokokken aller Nachdruck auf das Aussehen der Kulturen auf festen Nährböden gelegt war, glaubten KURTH und ich gerade in der Bouillon das Medium vor uns zu haben, in dem die Streptokokken charakteristische Formen annehmen. Über das mikroskopische Aussehen der Streptokokken in Bouillon habe ich oben berichtet. Zwischen diesem und dem makroskopischen Verhalten besteht ein nahe liegender Zusammenhang, indem die Kulturen, welche im mikroskopischen Bilde mehr einzelne, frei liegende Kokken und Ketten erkennen lassen, die Bouillon mehr gleichmässig trüben, während die konglomerierenden Formen auch makroskopisch unter völligem oder teilweisem Klarbleiben der Bouillon Flökchen, Bröckel etc. zu bilden pflegen. Je nach dem Grade dieser Neigung zum Freibleiben oder zur Konglomeration unterschied KURTH drei Wuchsformen in Nährbouillon :

1) Die getrennte oder locker zusammenhängende,

2) die schleimig-fadenziehende und 2a) die schleimig-flockige,

3) die haut-, schuppen- oder bröckelförmige.

Etwas anders lautend aber auf dasselbe hinauskommend war die Einteilung von PASQUALE :

1) Bouillon mehr oder weniger getrübt, mit mehr oder weniger reichlichem, schleimig-fadenziehendem oder körnigem Bodensatz,

2) Bouillon klar mit schleimig-fadenbildendem Bodensatz.

3) Bouillon klar, mit körnigem oder fetzigem, flockigem Bodensatz.

Zur Zeit haben alle diese Wachsthumskriterien nur noch einen beschreibenden Werth. Man kann nur den Satz aufstellen, dass Konglomeratbildung irgend welcher Art, sei es in Flocken, Bröckeln, Fäden für lange Streptokokken, diffuse Trübung für kurze Streptokokken spricht. Doch auch hier giebt es Ausnahmen, so die zooglöenbildenden kurzen Formen, sowie der Streptokokkus brevis No. 10, der schon nach 24 stündigem Wachstum eine völlig klare Bouillonkultur mit sandigem Bodensatze lieferte.

Für manche Zwecke erweisen sich Zusätze zu der gewöhnlichen Fleischbouillon als nützlich. Hierzu gehört in erster Linie der Traubenzucker. Für manche Streptokokkenformen scheint derselbe sogar unerlässlich zu sein. So gelang es Behring zuerst auf einer Traubenzuckerbouillon den von Schütz (72) bei der Druse der Pferde gefundenen Streptokokkus zu kultivieren. Ebenso sollen die von Hirsh (26) bei der Säuglingsenteritis gefundenen Streptokokken nach diesem Autor eines Zuckerzusatzes zu ihrem Wachsthum bedürfen.

Das Aussehen der Kulturen auf Zuckerbouillon ist dem auf gewöhnlicher Fleischbouillon fast gleich, nur meist üppiger. Ausserdem erscheint die Neigung zur Konglomeratbildung ausgesprochener. Pane (38) wollte hier Verschiedenheiten zwischen den aus Erysipelen und den aus Eiterungen stammenden Streptokokken gefunden haben. Die ersteren sollten bei einem Zuckergehalt von 0,01 % trüben, dies aber nicht thun bei einem Gehalt von 0,1 % und darüber, während die letzteren entweder konstant trübten oder gar nicht. Viel ist mit diesem Kriterium nicht anzufangen, da nach meiner Erfahrung alle langen Streptokokken, gleichviel welcher Herkunft, bei einem Zuckergehalt von 0,05—0,2 % grössere Neigung haben, die Bouillon klar zu lassen — eben infolge der oben erwähnten erhöhten Fähigkeit Konglomerate zu bilden. Es sei noch bemerkt, dass Virulenz und Übertragbarkeit auf den Zuckerkulturen in der Regel schneller schwinden als auf gewöhnlicher Fleischbouillon, — wahrscheinlich eine Folge des hohen Aciditätsgrades solcher Kulturen. Zusätze von Blutserum erleichtern nicht nur manchen geschwächten Formen das Wachsthum, wie z. B. den α Streptokokken, sondern sie konservieren auch länger das Leben und die Virulenz der Kulturen. Vielfach beobachtet man in solchen Serumbouillonkulturen feinkörnige Fällungen, die sich nach längerem Wachsthum dann als voluminöse Niederschläge zu Boden setzen können. Bei Arten, die Neigung zur Zoogloeenbildung an der

Oberfläche haben, treten dieselben dann vorwiegend auf dieser ein und führen zu Bildern, wie sie KURTH als charakteristisch für seinen Streptokokkus involutus (38) beschreibt. Eine ausschliessliche Folge der Säurebildung können diese Ausfällungen nicht sein, da der Zusatz von sauren Zuckerbouillonkulturen zu Serum keine derartigen Erscheinungen hervorruft.

Mehr noch als Serum und Serumbouillongemische leistete mir vielfach zur Gewinnung kräftiger und virulenter Formen eine Bouillon, die ich als Druckbouillon bezeichnete und die durch Auskochen des Fleisches bei 150° C im Autoklaven hergestellt wurde. Ein Kilo fein gehacktes möglichst sehnen- und fettfreies Fleisch wurde mit zwei Liter Wasser verrührt, nach Zugabe von zwanzig Gramm Pepton Witte und zehn Gramm Kochsalz in den Autoklaven gebracht und unter Umrühren zum Kochen gebracht. Hierauf wurde der Apparat geschlossen und auf 150° C eingestellt. Nach einer Stunde wurde die Flamme entfernt, der Apparat erkalten gelassen und der Inhalt filtriert. Sodann wurden 10–20 ccm Normalnatronlauge zugestzt, nochmals gekocht und wieder filtriert. Man muss darauf achten, dass das Fleisch nicht zu sehnig ist. Im anderen Falle wird die Bouillon leicht gallertig und muss dann verdünnt werden, wodurch sie für ihre Zwecke verliert.

Für eine dauernde Conservierung schon virulenter Formen eignet sich am meisten das unverdünnte flüssige Serum. Verwendet man solches von Rindern und Pferden, so muss dasselbe vorher eine Stunde auf 55—60° C erhitzt werden. MARMOREK (49) fand für seinen Streptokokkus als geeignetsten Nährboden Menschenblutserum und Ascitesflüssigkeit. Das Wachsthum der Streptokokken auf Serum ist dem auf Bouillon ähnlich, doch erreichen die Ketten des Streptokokkus longus meist nicht die Grösse wie in Bouillon. Im Gegensatz hierzu bilden jedoch manche Formen des Streptokokkus brevis, so der Streptokokkus brevis liquefaciens, gerade in Serum längere Ketten und Konglomerate.

Von den festen Nährböden interessieren uns für die Streptokokken der Fleischpeptonagar, die Fleischpeptongelatine und die Kartoffel. Auf Agar bildet der Streptokokkus longus die bekannten feinen punktförmigen Kolonieen. Bei mikroskopischer Betrachtung und oberflächlicher Lage zeigen dieselben ein etwas körniges Gefüge und einen durch hervorragende Kettenschlingen welligen Rand. Diese letztere Erscheinung ist aber nicht immer nachweisbar, da die Neigung, lange Ketten zu bilden, überhaupt auf festen Nährböden geringer ist als in Bouillon. Sie fehlt immer, sobald die Kettenlänge auch in Bouillon herabgesetzt ist, wie bei den α Strepto-

kokken und bei den von KURTH als « gerade » bezeichneten Formen. Der Rand ist fernerhin glatt oder nur ganz schwach granuliert bei den im übrigen den Streptokokkenkolonieen ähnlichen Kolonieen der Fränkel'schen und der diesen verwandten Kapseldiplokokken.

Die Grösse der Kolonieen des Streptokokkus longus erhebt sich nur selten und nur bei isolierter Lage zu Ausmassen von 1—2 mm. In diesem Fallen stellen dieselben kreisrunde, graudurchschimmernde, wenig gewölbte Scheiben dar. Dem gegenüber hat SEITZ (73) als Mastformen der Streptokokkus pyogenes aus dem Munde gezüchtete Formen beschrieben, die sehr üppiges Agarwachstum unter Zurücktreten der Kettenbildung zeigen. Nur auf Kondenswasser und in Bouillon zeigen sich lange Ketten. Solche Formen kommen in der That bei frisch aus dem Munde gezüchteten Streptokokken vor. Doch verliert sich die Eigenthümlichkeit, solche ausgebreitete Kolonieen zu bilden, meist ziemlieh schnell, schon im Laufe einiger weniger Generationen, und es resultiert dann das bekannte typische Wachsthum. Übrigens kann man Mastformen auch bei anderen Bakterien beobachten, so namentlich bei manchen Diphtheriekulturen.

Üppiges Agarwachsthum zeigen der Regel nach einige kurze Streptokokken, so der Streptokokkus brevis liquefaciens, überhaupt alle, die auf Kartoffel gut wachsen, ferner die Streptokokken Nr. 5 und 10 der Tabelle.

Bei den Gelatinekulturen bietet hauptsächlich das Eintreten oder Fehlen von Verflüssigung Interesse und zwar zunächst unter den üblichen Versuchsbedingungen, der Verwendung einer 10—15 % igen Fleischpeptongelatine und einer Wachsthumstemperatur von 16—20° C. Unter solchen Verhältnissen verflüssigt der Streptokokkus longus nie. Es verflüssigen dagegen der Streptokokkus brevis liquefaciens, der Streptokokkus coli gracilis und coli brevis von ESCHERICH, ferner eine bei Morbus Brightii in der Niere von MANNABERG (46) gefundene Form und die BABES'schen (2) Streptokokken, die aus der gangränösen Lunge einer Scharlachleiche gezüchtet wurden. Auch PASQUALE besass unter seinem Material eine verflüssigende Form.

Bei höhere Kultivierungstemperatur (29° C) sollen dagegen nach PANE (59) auf einer von ihm nach besonderem Verfahren hergestellten Gelatine auch manche Formen des Streptokokkus longus deutlich verflüssigen, aber nur die aus echten Abscessen stammenden. Bis dahin haben jedoch diese Angaben noch keine Bestätigung gefunden. Auch die ROSENBACH'sche Behauptung, dass der Streptokokkus pyogenes bei Luftabschluss Fleisch und gekochtes Eiweiss leicht zur Auflösung brächte, konnte ich mit meinem Material nicht bestätigen.

Es sei noch erwähnt, dass nach PETRUSCHKY Gelatinestichkulturen, im Eisschrank aufbewahrt, auf Monate hinaus die Virulenz und sonstige Eigenthümlichkeiten der Streptokokken konservieren sollen.

Bei Verwendunh der Kartoffel als Kulturmedium interessiert wesentlich nur die Frage, ob ein leicht erkennbares, üppiges Wachsthum eintritt oder nur ein spärliches, undeutliches. Auch diesem Kriterium steht das Bedenken entgegen, dass der subjectiven Auffassung ein grosser Spielraum gelassen ist. Was der eine noch für deutlich hält, wird der andere leicht schon für undeutlich halten können. Hierzu kommt noch die weitere Schwierigkeit, dass die Kartoffeln verschiedener Sorte und zu verschiedener Jahreszeit verschiedene Wachsthumbedingungen darbieten. So ist es denn erklärlich, dass die Angaben über das Kartoffelwachsthum der Streptokokken zum Teil recht erheblich differieren. FEHLEISEN gab an, dass der Streptokokkus des Erysipels auf Kartoffeln wachse, während ich gerade das Ausbleiben des Wachsthums auf diesen Nährboden für charakteristisch für diese Formen von Streptokokken hielt.

Die Schwierigkeit, die in der differenten Beschaffenheit der Kartoffeln begründet ist, lässt sich allerdings dadurch bis zu einem Grade beseitigen, dass man die Kartoffel, die man zur Charakterisierung eines neuen Streptokokkus verwenden will, vorher prüft und zwar mit einem Streptokokkus longus, von den man weiss, dass er auf Kartoffel nicht sichtbar wächst und womöglich noch mit einer Form des Streptokokkus brevis, die gut darauf gedeiht. Man thut damit nichts anderes, als was der Chemiker bei seinen Reagentien zu thun nötig hat — die Prüfung an vorher bekanntem Material.

Eine Einteilung der Streptokokken auf das Kartoffelwachsthum zu begründen, wie dies MAROT (54) that, ist nicht angängig. Es giebt hierzu viel zu viel Übergänge im Wachstum von « deutlich » zum « undeutlich » und damit einen zu grossen Spielraum für die subjektive Betrachtung. Nur wenn es sich um ein ganz ausgesprochenes üppiges oder wenn es sich um ein spärliches, makroskopisch nicht nachweisbares, Wachsthum handelt, lässt sich das Kartoffelwachsthum für die Diagnose verwerthen. Ist das erstere vorhanden, so handelt es sich um keinen Streptokokkus longus (pathogenes), es kommen dann in Frage der Streptokokkus brevis liquefaciens, verschiedene von MAROT (51), d'ESPINE und MARIGNAC (17) isolierte Formen, sowie einige von PASQUALE beschriebene Streptokokken etc.

Kurze Uebersicht über einige biologische Eigenschaften der Streptokokken.

Der Streptokokkus longus gehört zu den fakultativen Anaeroben, er vermag also auch unter Luftabschluss auskömmliche Existenzbedingungen zu finden. Indess verhalten sich die verschiedenen Stämme hierin nicht ganz gleich, indem die einen nur kümmerlich, andere wieder üppiger als bei Luftzufuhr wachsen. Durch Gewöhnung lassen sich auch hier meist Aenderungen erzielen, so dass dann Formen, die anfangs wesentlich aerob wuchsen, später am besten unter Luftabschluss gedeihen. Anders verhält es sich mit verschiedenen hautbildenden kurzen Arten, die wie der Streptokokkus brevis No. 19 anscheinend obligat aerob sind und des Sauerstoffs zu ihrem Wachsthum nicht entraten können. Im Gegensatz dazu soll es nach KROENIG (34) im Scheidensekrete auch obligat anaerobe Formen geben, die sich nicht an ein aerobes Wachsthum gewöhnen lassen.

Mit dem Sauerstoffbedürfniss im Zusammenhang steht das Reduktionsvermögen, insofern diejenigen Formen, die den Sauerstoff zu ihrem Wachsthum am besten entbehren können, am stärksten reduzierende Wirkungen entfalten. Einen gewissen Gradmesser für die Stärke derselben hat man in der Entfärbung von Agarstichkulturen, denen gewisse Farbstoffe, insbesondere Lakmuslösung oder nach KITASATO-WEYL indigsulfosaures Natron (0,05—0,075 %), zugesetzt sind. Die in der Mitte oder ganz unten beginnende Entfärbung erreicht nach 6 – 10 Tagen, wenn die Röhrchen bei Brüttemperatur gehalten werden, ihren Höhepunkt und macht dann allmählich der wieder von oben nach unten fortschreitenden Blaufärbung Platz.

Wie die meisten übrigen Bakterien bilden auch die Streptokokken auf zuckerhaltigen Nährböden Säuern. Die quantitative Bestimmung derselben geschieht durch Titration der Bouillon- oder Molkenkulturen (PETRUSCHKY). Als Indikator eignete sich bei meinen früheren Bestimmungen am besten die Rosolsäure. Aus vielfältigen Untersuchungen ergab sich für den Streptokokkus longus durchschnittlich eine Säureproduktion entsprechend 10—20 ccm Normallauge pro Liter. Bei längerem Stehen der Kulturen nimmt die Säuremenge häufig wieder etwas ab, ohne aber beim Streptokokkus. longus je in die alkalische Reaktion überzugehen. Ein derartiges Verhalten kennen wir bei manchen hautbildenden Bakterien, den Diphterie-, Typhus-, Cholerabazillen. Von Streptokokken habe ich es nur bei 2 kurzen Formen, dem Streptokokkus No. 19 und No. 12 beobachten können. Haben die Bouillonkulturen einen Zuckerzusatz erhalten, so ist die Säurebildnng noch erheblich vermehrt, während

umgekehrt durch Herabsetzung des Zuckergehaltes des Fleisches die Säureproduktion sich verringern lässt. Eine solche Verminderung des Zuckergehaltes lässt sich erzielen durch einen kurzen Faulprocess, wobei das Glycogen von den Fäulnissbakterien zerlegt wird. Das Wachsthum auf solchen entzuckerten Nährböden ist jedoch sehr schlecht und sonst ohne Vorteil. Die gebildete Säure ist jedenfalls zum grossen Teil Milchsäure, und zwar soll nach SIEBER-SHOUMOFF (74) der Streptokokkus aus Eiter optisch inaktive, der Streptokokkus aus Erysipel optisch aktive Milchsäure bilden. Auch diese Behauptung hat bis jetzt keine Bestätigung gefunden; VON RODET (65) wird ihr direkt widersprochen.

Im Zusammenhange wieder mit der Säurebildung steht die Milchkoagulation. Der Streptokokkus longus verhält sich in Milch verschieden; manche Formen, die früher koaguliert haben, thun dies später nicht mehr und umgekehrt (PASQUALE). Die kurzen Formen, mit Ausnahme der zur Gruppe der FRÄNKEL'schen gehörigen, scheinen dagegen regelmässig zu koagulieren.

Deutliche Pigmentbildung habe ich nur bei 2 Streptokokken, dem Streptokokkus brevis No. 10 und dem No. 12 beobachtet. PASQUALE sah solche auch bei langen Formen in Bouillon und Gelatine und zwar vorwiegend bei solchen, die bei Kaninchen Septicaemie hervorriefen.

Zusammenfassung.

Unter Streptokokkus longus (pathogenes) müssen wir zur Zeit eine Gruppe von Streptokokkenformen begreifen, die durch eine Reihe morphologischer und biologischer Kriterien als zusammengehörig sich erweisen. Diese Formen sind unter sich nicht völlig gleichwertig, sie stellen aber auch keine eigentlichen Varietäten dar, da durch Züchtung, Thierpassage etc. die eine Form in die andere übergeführt werden kann. Sie stehen in einem Verhältniss zu einander wie manche höhere Pflanzen, die unter verschiedenen Klimaten und auf verschiedenem Boden kultiviert verschiedenwertige Produkte liefern. Ein positives Kriterium, das ohne weiteres die Zugehörigkeit oder Nichtzugehörigkeit zu dieser Gruppe entschied, existiert leider bis dahin nicht. Wir müssen uns vielmehr mit einer Reihe teils positiver, teils negativer Kriterien begnügen, die genauer betrachtet nichts mehr als empirisch gefundene Aeusserlichkeiten darstellen. Immerhin können dieselben zur Zeit als so gut fundiert betrachtet werden, dass sie zum Prüfstein bei der Beurteilung eines Streptokokkus verwertbar erscheinen. Für unrichtig möchte ich jedenfalls das hier und da hervortretende Bestreben halten, nun alle Kokken, die mal in Ketten auftreten,

mit den Streptokokken des Erysipels und der Eiterung in einen Topf zu werfen, und zwar um so mehr, als die fortschreitende Erkenntniss eher weitere Trennungen von bisher zusammengefassten Formen als Zusammenfassungen bisher getrennter bringen wird.

Wenn ich die mir am wichtigsten erscheinenden Kriterien des Streptokokkus longus (pathogenes) zusammenfasse, so wären dies :

1) Vermehrung durch Teilung auf einer Axe,

2) Bildung längerer (durchschnittlich über 2—6 gliedriger) Ketten in gewöhnlicher Fleischbouillon bei vorhandener Virulenz,

3) Färbbarkeit nach GRAM,

4) Keine Verflüssigung der Gelatine bei Züchtung zwischen 16° und 20° C,

5) Mangelhaftes oder fehlendes Wachsthum auf Kartoffel.

Diese Kriterien zeigen die bei weitem meisten Streptokokken, welche in der menschlichen Pathologie eine Rolle spielen. Von den sich abweichend verhaltenden Streptokokken kommen zunächst lange Formen in Betracht, die nur wenig oder gar nicht pathogen sind. Hier werden vor allem Punkt 1 und 3 ausschlaggebend sein. Bei den in kurzen Ketten auftretenden Streptokokken wird man zunächst die Pathogenität festzustellen haben. Ist diese vorhanden, so wird es sich darum handeln, ob Kapseln gebildet werden oder nicht. Bei den nichtpathogenen wird das Wachsthum auf Kartoffel zu befragen sein. Tritt solches nicht ein, so ergiebt sich die Möglichkeit, dass es sich um eine abgeschwächte Form des Streptokokkus longus handelt, und wird nach dieser Richtung zu verfahren sein. Bei vorhandenem üppigen Kartoffelwachsthum wird wieder das Verhalten in Serum, die Gelatineverflüssigung etc. festzustellen sein.

Das ganze Gebiet der überhaupt kettenbildenden Kokkenarten ist jedoch so gross und bis jetzt so wenig systematisch bearbeitet, dass man an eigentliche Einteilungen unmöglich herangehen kann. Vor allem könnte hier von keinem System die Rede sein, das nach natürlicher Verwandtschaft gruppiert. Jeder Einteilungsversuch kann bis dahin nur ein künstliches und willkürliches System zu Stande bringen, das aber zu Orientirungszwecken immer noch brauchbar sein kann. So habe ich mich nach dem folgenden Schema gerichtet :

LANGE STREPTOKOKKEN

- Streptokokkus longus (pathogenes)
- lange Streptokokken abweichend in Punkt 1 und 3 (siehe oben)

KURZE STREPTOKOKKEN

- kapselführende FRANKEL'sche Kokken und Verwandte
- keine kapselführende
  - pathogene, die Gelatine nicht verflüssigend
    - auf Kartoffel wachsend auf Serum längere Ketten und Häutchen bildend
    - nicht auf Kartoffel wachsend
      - nach GRAM färbbar
      - nach GRAM nicht färbbar
  - nicht pathogene
    - die Gelatine verflüssigend
    - die Gelatine nicht verflüssigend

II. Die krankmachenden Kräfte des Streptokokkus longus.

Die Auffindung hochgiftiger Substanzen in den Kulturflüssigkeiten mancher Bakterien, insbesondere in denen der Diphtherie- und Tetanusbazillen und die Feststellung der Thatsache, dass die Wirkungen dieser Bakterien eben auf der Bildung jener Giftstoffe beruhe, liess die Hoffnung aufkommen dass es auch bei den übrigen Bakterien gelingen könnte in derselben Weise des krankmachenden Princips habhaft zu werden. Die weitere Forschung zeigte jedoch, dass eine Giftproduction nach Art der bei den Diphterie- und Tetanusbazillen beobachteten nur eine Eigenthümlichkeit gewisser Bakterien ist und dass der Modus der krankmachenden Wirkung bei jeder Bakterienart für sich betrachtet werden muss. Bei den Cholerabazillen z. B. scheint die Giftigkeit viel fester an die Bakterienzelle gebunden, und PFEIFFER und seine Mitarbeiter nehmen deshalb an, dass es erst der lytischen Kräfte des Organismus bedürfte, um die Gifte frei zu machen. Da sich nachweisen lässt, dass der Cholerabazillus im erkrankten Körper lytischen Einflüssen sehr zugänglich sein kann, so bietet die PFEIFFER'sche Annahme von dieser Seite keine Schwierigkeiten. Ähnliche Verhältnisse ergaben sich auch beim Typhus- und Pestbazillus.

Es sind allerdings auch bei diesen Bakterien lösliche Gifte in den Kulturfiltraten nachgewiesen worden, jedoch scheinen dieselben in einem ganz anderen Verhältnisse zum Bakterium zu stehen als die Toxine der Tetanusgruppe. Dieselben sind ausserdem ausgezeichnet durch eine grössere Widerstandsfähigkeit gegenüber chemischen und thermischen Eingriffen.

Fügen wir dieser Aufzählung noch den Bacillus pyocyaneus zu, bei dem sowohl die Kulturflüssigkeit wie das Bakterienprotoplasma giftig befunden wurde, so liegt damit eine ganze Reihe von Bakterien vor, bei denen die Auffindung von Giftkörpern eine durchaus befriedigende Erklärung für ihre krankmachende Wirkung abgegeben hat.

Schwierig liegen die Verhältnisse dagegen, was den ganzen krankmachenden Mechanismus und im Zusammenhange damit den Modus der Gewebsreaktion betrifft, bei eine Reihe von Erkrankungen, zu denen neben Milzbrand, Schweinerotlauf und anderen weniger studierten, vor allem die durch Streptokokken bedingten Infektionen gehören. Es scheint in der That, dass die aus den oben genannten Erkrankungen geschöpften Erfahrungen und die daraus gewonnenen Vorstellungen hier versagen, zum mindesten aber erheblicher Modifikationen bedürfen.

Man könnte vielleicht hier bei der Massenhaftigkeit des innerhalb der Gewebe produzierten Bakterienmateriales an die Möglichkeit der Mitwirkung von Schädigungen auf rein mechanischem Wege denken, wie solche z. B. durch Gefässverschlüsse zu Stande kommen können. Diese spielen zweifellos bei den Streptokokkeninfektionen eine viel grössere Rolle als bei allen den zuerst genannten Erkrankungen, den Infektionen des Tetanus-, Diphtherie-, Cholerabazillus etc. Bei näherer Betrachtung erweisen dieselben sich jedoch als nicht bedingt durch mechanische Verlegung des Lumens durch aufgehäufte Kokkenmassen, sondern durch Trombosierungen, die ihrerseits in Veränderungen des Endothe's ihren Grund haben. Diese setzen aber wiederum eine von den Kokken ausgehende Irritation voraus, die nicht anders als Giftwirkung im engeren oder weiteren Sinne aufgefasst werden kann.

Die Annahme giftiger Substanzen ist mithin auch bei den Streptokokken nicht zu umgehen und es fragt sich nun weiter, ob wir solche Körper nachweisen können und zwar in einer Stärke, die die Krankmachenden und tötlichen Wirkungen der Streptokokken bei der Infection zu erklären vermag.

Giftwirkungen der Kulturfiltrate.

Die ersten Untersuchungen über Streptokokkengifte — wir verdanken dieselben den Italienern MANFREDI und TRAVERSA (45) — beziehen sich auf lösliche Substanzen in den Filtraten von Erysipelkulturen. Bald darauf gelang es auch ROGER (68) mit filtrierten Erysipelkulturen Kaninchen zu töten, wenn er ihnen pro 1 Kilo 13—20 ccm in die Blutbahn spritzte. Bessere Präparate will MARMOREK (49) erhalten haben, indem er seinen, aus einer

diphtherischen Pseudomembran isolierten Streptokokkus sehr lange Zeit (bis 1/4 Jahr) auf Menschenblutserum kultivierte. Filtrate solcher Kulturen töteten schon in Mengen von 1 ccm 2 Kilogramm schwere Kaninchen in 3—4 Tagen. LAITINNEN (40) züchtete Streptokokken, die aus Phlegmonen gewonnen waren, auf Bouillon mit hohem (3 %) Peptongehalt und fällte nachher mit Ammoniumsulfat aus. Er gewann so Gifte, die mittelgrosse Kaninchen in Mengen von 0,1—0,5 Gramm bei intraperitonealer Injection, töteten. Es erscheint mir bei der hier von dem Autor gewählten Darstellungsmethode nicht sicher, ob nicht lebende Keime bei dem Tode der zur Giftprüfung benutzten Thiere mitgewirkt haben. Hierfür scheinen auch die Prüfungsresultate selbst zu sprechen, indem einige Male auf kleinere Dosen der Tod früher eintrat als auf viel grössere. SCHENK (71) konnte mit 1—2 ccm filtrierter Bouillonkultur Mäuse von 25 Gramm Gewicht töten. Blut und Organe der getöteten Thiere erwiesen sich hier als völlig steril. Das stärkste wohl bis dahin dargestellte Streptokokkengift dürfte das von MARMIER (78) gewesen sein, eine Alkoholfällung, die dieser Autor nach seiner für die Herstellung von Milzbrandgiften als geeignet befundenen Methode gewonnen hat. Hiervon soll 0,01 Gramm ein Kaninchen getötet haben.

In neuester Zeit hat dann LAITINNEN (79) noch weitere Mittheilungen über Streptokokkengifte, die durch Ausfällung der Kulturen mit Amylalkohol gewonnen waren, gemacht. Die wenig guten Resultate in qualitativer und quantitativer Hinsicht, die ich früher mit dem Amylalkohol bei Ausfällung anderer Bakteriengifte erzielt hatte, waren der Grund, dass ich für die Gewinnung der Streptokokkengifte von vornherein von diesem Mittel Abstand genommen hatte. Ich habe dasselbe aber dann doch auf die LAITINNEN'sche Empfehlung an filtrirten und unfiltrirten Kulturen versucht. Die letzteren ergaben bei einem Peptongehalt der Bouillon von 1,5 %, eine Ausbeute von 0,4 – 0,6 gr. pro Liter, wovon ca 30 % auf die mitausgefällten Streptokokken entfielen. Die filtrirten Kulturen ergaben entsprechend weniger, ca 0,2—0,4 gr. Die so gewonnenen Präparate stellten hygroscopische, äusserst schwer zu trocknende Substanzen von wechselnder Giftigkeit dar. In den bisherigen Versuchen waren dieselbe nicht eben wirksamer als andere Alkoholfällungen. Ubrigens hat auch LAITINNEN selbst bei intraperitonealer Injection seiner Präparate keinen akuten Tod bei Kaninchen erzielen können.

Die Hauptschwierigkeit für die Herstellung von Streptokokkengiften liegt darin, dass die meisten Streptokokken und grade auch sehr virulente keine deutliche Giftbildung in den Kulturflüssigkeiten erkennen lassen.

Hier und da bin ich allerdings auf auch auf giftbildende Formen gestossen. So habe ich aus einigen Abscessen, einer Phlegmone, sowie einer Endocarditis Streptokokken isoliert, deren Kulturfiltrate immerhin soviel Gift enthielten, dass man mit 10—15 ccm bei intraperitonealer Injection Kaninchen von 1000 gr. töten konnte. Es waren dies alle mittellangkettige, die Bouillon trübende Formen, die aus länger dauernden Processen stammten und für Thiere wenig pathogen waren. Die giftbildende Fähigkeit hielt sich jedoch nur durch einige Generationen und ging auch besonders dann schnell verloren, wenn es gelang, eine höhere Virulenz für Thiere herzustellen.

Nach allem hielt ich mich für berechtigt, in diesen Streptokokken gewisse Abschwächungszustände des Streptokokkus longus zu sehen, die durch längeres Verweilen im menschlichen Körper zustande gekommen waren. Ich ging deshalb daran, mir morphologisch ähnliche Formen künstlich herzustellen, in der Hoffnung, dass unter diesen dann vielleicht auch giftbildende sich finden möchten. Mein Bestreben war denn auch mehrfach erfolgreich, indem ich zu den schon erwähnten α Streptokokken gelangte. Ich möchte hier nochmal auf eine dieser Modifikationen und zwar auf diejenige, welche mir die besten Gifte lieferte, zurückkommen.

Das Ausgangsmaterial war hier der Streptokokkus longus No. 3 der im Frühjahr 1896 aus einer schweren gangränescierenden Phlegmone gezüchtet war. Derselbe hatte sich, wie ich schon berichtete, nach seiner Reinzüchtung als sehr pathogen für Mäuse und Kaninchen erwiesen, war aber dann durch langes ausschliessliches Kultivieren auf künstlichen Nährböden so wenig pathogen geworden, dass selbst 5 ccm einer frischen Bouillonkultur bei intraperitonealer Einspritzung Kaninchen nicht mehr zu töten vermochten. Dieser Streptokokkus wurde nun in grossen Mengen auf Meerschweinchen verimpft, aus denen schliesslich Kulturen gewonnen werden konnten, die durch ihr morphologisches Verhalten wie durch ihre giftbildende Fähigkeit Interesse darboten. Die hierher gehörigen Versuche habe ich der Übersichtlichkeit wegen in tabellarischer Form zusammengestellt.

Datum des Versuches	Bezeichnung und Gewicht der Meerschweinchen	Das Thier erhielt durch intraperit. Injektion	Resultat der Einspritzung	Beschaffenheit der aus dem Exsudat gewonnenen Bouillonkultur		
				morphol.	virulente	giftige
4/III. 97	Nr. 634 M. 540 (1)	Bodensatz von 150 ccm 2 tägiger Bouillonkultur d. S. longus Nr. 3 in 4 ccm Kochsalzlösung	† 5/III. In der Bauchhöhle ca. 3,5 ccm Exsudat mit mäss. zahlreich. mittellangen Strept.	kümmerlich gewachsene leicht getrübte Kultur		
5/III. 97	Nr. 666 M. 340	Exsudat von Nr. 634. + Strept. von 100 ccm Bouillonkultur S. longus Nr. 3	† 6/III. In der Bauchhöhle ca. 4 ccm Exsudat, das zahlreich. kurze Strept. enthält	wie oben		
6/III. 97	Nr. 657 M. 250	Exsudat von Nr. 666	† 7/III. In der Bauchhöhle ca. 2 ccm Exsudat mit zahllosen feinen Diplo- u Streptokokken	auf Serumbouill. (1 T. Pferdeserum, 2 T. Bouill.) reichlich diffuses Wachsth freier Diplokokken	5 ccm töten bei intraperitonealer Injection mittelschwere Meerschweinchen	5 ccm des Filtrates töten Kaninch. von 800 bis 1000 g bei intraperit. Injection in 16 Stunden
7/III. 97	Nr. 665 M. 340	Exsudat von Nr. 657	† 9/III. In der Bauchhöhle ca. 0,5 ccm Exsudat mit wenigen zum Teil schlecht färbbare Streptok.	auf Serumbouillon ziemlich zahlreiches Wachsth. von Diplokokken	5 ccm töten nicht mit Sicherheit	5 ccm töten nicht mehr Kaninch. von 800 bis 1000 g

Der Streptokokkus longus hatte sich hier also im Verlaufe einiger Thierpassagen in eine ganz kurz wachsende Diplokokkenform umgewandelt. Dieselbe war weiterhin dadurch ausgezeichnet, dass sie auf gewöhnlicher Bouillon nur kümmerlich, üppig dagegen auf Serumbouillongemischen wuchs, sowie durch die im Vergleich zu anderen Streptokokken grosse Vergänglichkeit. Giftbildend waren vorwiegend die von Meerschweinchen Nr. 657 sich ableitenden Kulturen, die ich als α-Streptokokkus longus (657) bezeichnete. Bevor ich zu den so gewonnenen

(1) M. 540 bedeutet in dem Bezeichnungen nach Behring ein Meerschweinchen von 340 Gramm Körpergewicht, K. 1000 in derselben Weise ein Kaninchen von 1000 Gramm Körpergewicht.

Giftkörpern übergehe, möchte ich nochmals auf die bereits früher gemachte Bemerkung hinweisen, dass ich alle diese α-Formen später durch Wechsel des Nährbodens (Druckbouillon, Kaninchenserum) und nachfolgende Thierpassage unter Erhöhung der Virulenz wieder in die ursprüngliche langkettige Form zurückverwandeln konnte. Speziell bei dem Streptokokkus Nr. 3 wurde die Virulenz später so gesteigert, dass Meerschweinchen nach Mengen von 0,001 ccm in 16—24 Stunden erlagen. Diese hochvirulenten Formen aber zeigten, ebenso wie die Ausgangskulter, in ihren Filtraten keinerlei Giftbildung.

Um Gifte in grösseren Mengen zu erhalten, wurden Literkolben zur Hälfte mit Serumbouillon (1 Theil Pferdeserum, 9 Theile gewöhnliche Fleischbouillon) beschickt, mit dem α-Streptokokkus Nr. 3 (657) beimpft und 14 Tage bei Brüttemperatur gehalten. Die Giftigkeit der so gewonnen Kulturfiltrate stellte sich wie folgt :

DATUM	Bezeichnung und Gewicht des Thieres	Dosis und Applikationsweise	RESULTAT
22/III. 97	Nr. 34 K. 750	5 ccm intraperitoneal	Stirbt nach 10 Std. unter Krämpfen. Blut und Organe steril.
23/III. 97	Nr. 37 K. 1000	2,5 ccm intraperitoneal	Nimmt in 3 Tagen 50 gr. ab, stirbt am 24/IV. Blut und Organe steril.
23/III. 97	Nr. 40 K. 2000	10 ccm intraperitoneal	Nimmt 120 gr. ab, stirbt 13/IV. Blut und Organe steril.
22/III. 97	Nr. 720 M. 240	2,5 ccm intraperitoneal	Nimmt in 2 Tagen 40 gr. ab, stirbt am 18/IV. Blut und Organe steril.
24/III. 97	Nr 665 M. 220	5 ccm intraperitoneal	Nimmt in 3 Tagen 50 gr. ab, stirbt am 9/IV. Blut und Organe steril.
25/III. 97	Nr. 689 M. 385	7,5 ccm intraperitoneal	† 28/III. Blut und Organe steril.

Für die Gewinnung conzentrierterer Gifte war es erforderlich, das Serum aus der Kulturflüssigkeit zu entfernen. Zu diesem Zwecke mussten hohe Temperaturen angewandt werden, die die Gifte allerdings schädigen, aber doch noch nicht vernichten. Die Kulturfiltrate wurden 10 Minuten auf 100° C. erhitzt, dann filtriert, im Vacuum eingeengt und mit absolutem Alkohol gefällt.

Der Werth der so gewonnenen Präparate stellte sich folgendermassen:

DATUM	Bezeichnung und Gewicht der Thiere	Dosis und Applikationsweise	RESULTAT
28/III. 97	Nr. 43 K. 1550	0,05 gr. intraperitoneal	30 gr. Gewichtsabnahme; Thier überlebt.
29/III. 97	Nr. 44 K. 900	0,1 gr. intraperitoneal	Thier nimmt in 6 Tagen 100 gr. ab; hat nied. Temp. (36⁰37⁰); † 6/IV.
30/III. 97	Nr. 50 K. 1100	0,5 gr. subcutan	Sehr starke weiche Schwellung an der Injectionsstelle; † 2/IV.
1/IV. 97	Nr. 53 K. 1200	0,2 gr. intraperitoneal	† 2/IV.; starke Rötung der Darmschlingen, etwas Exsudat in der Bauchhöhle.
1/IV. 97	Nr. 687 M. 320	0,2 gr. intraperitoneal	† 2/IV.; etwas Exsudat in der Bauch-, reichlicheres in der Brusthöhle.

Es entsprachen also etwa 0,2 Gramm des festen Präparates 5 ccm des flüssigen Kulturfiltrates. Wäre durch die Überführung in die feste Form kein Gift verloren gegangen, so hätten ca. 0,07 Gramm der tötlichen Dosis entsprechen müssen. Dieser Giftverlust kommt etwa zur Hälfte auf die Erhitzung, zur anderen Hälfte auf die Alkoholfällung.

Es wurden deshalb Versuche mit anderen Fällungsmitteln, die die Erhitzung überflüssig machten, angestellt. Unter anderem habe ich Fällungen mit Ammonium- und Magnesiumsulfat versucht. Aber auch hier machte sich das in der Kulturflüssigkeit vorhandene Serum in störender Weise geltend, indem die Fällungen kaum löslich waren. Zugleich war die Ausbeute quantitativ viel geringer als nach dem Alkoholverfahren und dabei die Qualität nicht besser.

Die Krankheitserscheinungen bestehen bei subkutaner Einverleibung der Gifte in einer mehr oder minder starken Schwellung in der Umgebung der Injektionsstelle, Fieber und meist profusem Durchfall. War die Dosis nicht stark genug, um die Thiere akut in 24—36 Stunden zu töten, so trat starke Abmagerung ein und häufig eine durch Tage anhaltende Herabsetzung der Körpertemperatur um 1,5° ja 2° C. Hält dieser Zustand länger an, so treten häufig Sekundärinfektionen hinzu, die den Tod beschleunigen. Bei intraperitonealer Einverleibung beträgt die tötliche Dosis nur ca. $^1/_5$ der bei der subkutanen Injection erforderlichen Menge. Hier setzen die Krankheitserscheinungen viel schneller ein.

Schon nach 3 bis 4 Stunden erscheint der Leib aufgetrieben, das Thier wird sehr schwach und verendet häufig schon nach 3—4 Stunden unter Krämpfen. Der Obduktionsbefund bei den vergifteten Thieren weist ausser entzündlichen Erscheinungen an der Eingangspforte des Giftes wenig Bemerkenswertes auf.

Als Wirkung löslicher Gifte hat man vielfach auch eine Reihe nervöser Veränderungen aufgefasst, die sich namentlich in Anschluss an chronischer verlaufende, durch abgeschwächtes Material hervorgerufene Infektionen einstellen. Es handelt sich bei Kaninchen namentlich um progressive Muskelatrophieen der hinteren Extremitäten, die häufig erst mehrere (3—4) Wochen nach der Infektion einsetzen.

Bei der Autopsie solcher Thiere fand ROGER (68) Erkrankungen der Vorderhornzellen, die er wie folgt beschreibt : « ces cellules sont tuméfiées ; leurs prolongements ont disparu ; le protoplasma subit la dégénérence vacuolaire, et le noyau, après avoir résisté quelque temps, finit par disparaître à son tour ». Auch WIDAL und BESANÇON (77) beobachteten bei einer Reihe von Kaninchen (bei 7 unter 116 inficierten) paralytische Erscheinungen, als deren Ursache sie bestimmte Myelitiden nachweisen konnten. LAITINNEN (40) sowie HOMÉN (29) injicirten lebende Streptokokken sowie lösliche Gifte in das Rückenmark und den N. ischiadicus. Sie konnten dann Veränderungen der Nervenfasern, der Vorderhornzellen und bisweilen auch der spinalen Ganglien feststellen. Sehr auffallend dürften diese Resultate bei der Versuchsanordnung jener Autoren nicht zu nennen sein. Es kommt doch schliesslich darauf an, ob die Affinität der Streptokokken zu gewissen nervösen Elementen so gross ist, dass sie auch bei Infektion von einem anderen Orte aus, also auch bei subkutaner oder intraperitonealer Injektion, bemerkbar wird oder nicht. In meinen Versuchen konnte ich nur mit *einem* Gifte hierhergehörige Erscheinungen hervorbringen und zwar bei Mäusen (1). Injicierte ich von diesem Gifte die minimalsten Mengen (0,0001—0,0005 Gramm) so begannen die Thiere nach 2—3 Wochen abzumagern und etwas struppig auszusehen. Zugleich wurden die Hinterschenkel atrophisch und schlaff. Im weiteren Verlaufe kam es dann zu Nekrosen, die distal beginnend schliesslich dem ganzen Gliede ein völlig vertrocknetes Aussehen verliehen. Ungefähr 5—6 Wochen nach der Injektion trat der Tod ein. Blut und Organe zeigten keinerlei Mikroorganismen.

(1) Andere Thierarten konnte ich wegen der geringen Quantität dieses Präparates nicht zu Versuchen heranziehen.

Eine ausreichende Erklärung für die krankmachende und tötliche Wirkung der lebend in den thierischen Organismus eingebrachten virulenten Streptokokken vermögen alle bis dahin dargestellten Gifte nicht zu geben. Um so weniger kann dies der Fall sein, als gerade die aus schweren Processen stammenden und hochvirulenten Kulturen auf unseren Nährböden meist auch nicht die Spur einer Giftbildung erkennen lassen. Nun darf man ja allerdings an Organismen von der Wirkungsweise der Streptokokken keine allzu hohen Anforderungen hinsichtlich der Giftproduktion stellen. Man dürfte aber doch in unseren Kulturflüssigkeiten — will man an der Vorstellung einer Giftbildung nach Art der bei Diphtherie etc. festhalten — doch soviel Gift erwarten, dass ein Thier von einer filtrierten Kulturmenge getötet wird, die seiner Blutmenge entspricht. Es müsste also beispielsweise eine Maus von ca. 13 Gramm Körpergewicht von ca. 1 ccm filtrierter virulenter Kultur sicher getötet werden. Thatsächlich aber kann man von den meisten Kulturen nach Einengung im Vacuum noch das drei- und fünffache dieser Mengen ohne Schaden einspritzen.

Man könnte nun einwenden, dass vielleicht nur unter den üblichen Züchtungsverhältnissen die Streptokokken keine Gifte bilden. So waren MANFREDI und TRAVERSA, denen sich auch ROGER anschloss, der Ansicht, dass man den Sauerstoff der Luft bei der Kultivierung ausschliessen müsste. Ich kann dem nach meinen Versuchen nicht beipflichten. Nur für längere Conservierung schon vorhandener Gifte schien, wie bei vielen anderen Bakteriengiften auch, der Luftabschluss gute Dienste zu leisten.

Ähnliche negative Befunde, wie wir sie hinsichtlich der Giftproduktion bei den Streptokokken zu verzeichnen haben, führten seiner Zeit bei der Cholera wieder zu der schon früher von VIRCHOW verfochtenen *fermentativen* Theorie. Namentlich HÜPPE vertrat hier die Anschauung, dass manche Bakterien nur auf genuinen Eiweisskörpern und unter Luftabschluss giftig würden und zwar durch Bildung spezifisch giftiger Spaltungsprodukte. Was sich für die Cholerabazillen als Täuschung erwies, konnte für die Streptokokken richtig sein. Für das geeignete genuine Eiweiss musste man hier wohl das Blut halten. Ich züchtete also virulente Streptokokken auf Kaninchenblut, sowohl unter Luftzufuhr wie unter Luftabschluss, und filtrierte dann durch Thonfilter. Um aber auch diese zu umgehen bei der Möglichkeit, dass vielleicht die giftigen Stoffe zurückgehalten würden, habe ich später durch anhaltendes Centrifugieren die Kultur keimfrei zu machen gesucht. Einige Male gelang dies, wenigstens nach Verdünnung mit Wasser, und für die obersten Schichten,

Aber auch von solchen Flüssigkeiten vertrugen Mäuse bei intraperitonealer Injection 0,5 ccm ohne deutliche Krankheitserscheinungen.

Giftwirkungen der Streptokokkenleiber.

Die in den Filtraten von Streptokokkenkulturen nachweisbaren Giftstoffe vermögen nach den Angaben im vorigen Abschnitt in quantitativer Beziehung nicht die Wirkungen der Infektion mit lebendem virulentem Material zu erklären. Es musste deshalb weiterhin die Giftigkeit des Streptokokkenprotoplasmas untersucht werden. Zu diesem Zwecke wurden virulente Bouillonkulturen nach dreitägigem Wachsthum bei Brüttemperatur abcentrifugiert und durch eine zwei- bis dreistündige Erwärmung auf 65° C abgetötet(1). Beziehe ich die injicierten Mengen wieder auf das Blutvolumen der zur Prüfung verwandten Kaninchen, so konnte ich die Streptokokken von dem fünffachen desselben, ohne irgend welche deutlicheren Krankheitserscheinungen zu verursachen, intraperitoneal verabreichen. Ich konnte also beispielsweise einem Kaninchen von 1000 Gramm Körpergewicht die Streptokokken von 500 ccm reichlich gewachsener Bouillonkultur einverleiben, ohne es in seinem Wohlbefinden sichtlich zu beeinträchtigen. Überträgt man diese Angaben in das absolute Gewicht, so ergiebt sich folgendes : Die Streptokokken von 1 Liter gut gewachsener dreitägiger Bouillonkultur (ohne Zuckerzusatz) hatten in meinen Versuchen ein Gewicht von 0,12—0,2 Gramm. Auf 1000 Gramm Kaninchengewicht konnte ich also schadlos 0,06—0,1 Gramm abgetöteter Streptokokken geben. Bei intracerebraler Injektion gehen die Kaninchen schon an relativ kleinen Mengen ein. Die tötliche Dosis betrug hier ca. 0,0015 Gramm pro Kilogramm Kaninchen. So behandelte Thiere lassen die ersten 8—10 Stunden ausser einer anhaltenden Temperaturherabsetzung von 1° — 1,3° C meist keine Krankheitserscheinungen merken.

(1) In meinen früheren diesbezüglichen Angaben habe ich eine niedrigere Temperatur (60° C) und viel kürzere Einwirkungsdauer als ausreichend zur Abtötung angegeben. Der Unterschied erklärt sich daraus, dass ich die früheren Versuche mit kleinen Kulturmengen (Reagenzglaskulturen), die oben angegebenen aber mit den Bodensätzen von ganzen Litern angestellt habe. Ferner habe ich früher die mangelnde Uebertragbarkeit auf Bouillon als Kriterium für die gelungene Abtötung benutzt, während ich später noch das Thierexperiment zu Hülfe nehmen musste. Aus diesen Differenzen in der Versuchsanordnung dürfte sich auch der Mangel an Uebereinstimmung mit den MARMOREK'schen Angaben grossenteils erklären, nach denen schon eine einstündige Erwärmung auf 55° C zur Abtötung ausreicht. Nach diesem Autor sollen auch Chloroform und Thymol Streptokokken schnell abtöten, was ich, wenigstens soweit die erstere Substanz in Frage kommt, keineswegs bestätigen kann.

Erst nach Ablauf dieser Zeit werden die Thiere krank, um dann aber auch meist sehr schnell zu verenden. Immerhin ist aber auch eine Menge von 0,0015 Gramm entsprechend ca. 10 ccm Kultur für die intracerebrale Injektion eine recht erhebliche Menge.

Nun musse sich allerdings auch PFEIFFER bei der Erklärung der Choleragiftwirkungen mit einem Missverhältniss in der Wirkung lebender und abgetöteter Bazillen abfinden. Er supponierte deshalb in den lebenden Bazillen ein primäres sehr giftiges und sehr empfindliches Princip, aus dem, nach Abtötung der Bazillen, das sekundäre, dasjenige, was seine Choleragifte darstellte, hervorging. Das primäre Gift war dasjenige, das der Körper bei der Infektion mit lebendem Material den Cholerabazillen entnahm. Diese Hypothese konnte bei der Cholera immerhin plausibel erscheinen, weil sich hier thatsächlich ein schneller Untergang von Bazillen und damit eine Quelle wenigstens sicher nachgewiesener Gifte erweisen liess. Bei den Streptokokken liegt die Sache aber aus dem Grunde wesentlich anders, als man hier bei der akuten Infektion und soweit das Thierexperiment in Betracht kommt absolut keinen Anhalt für die Annahme einer schnellen Auflösung der Kokken vorfindet. Man kann auch bei Streptokokkeninfektionen, wie ich später noch zeigen werde, Auflösungsphänomene im grossen Masstabe beobachten, aber nur unter ganz besonderen Verhältnissen, nämlich beim Spättode widerstandsfähiger Thiere. Bei der ganz akut verlaufenden Infektion ist nichts derartiges nachweisbar. Hiernach fällt meiner Ansicht nach auch für diese Fälle die Möglichkeit fort, auf dem Wege einer massenhaften Auflösung der Streptokokkenleiber die Giftwirkungen bei der Erkrankung zu erklären.

Ich glaube, dass man nach alledem die Vorstellung nicht von der Hand weisen kann, dass die Giftwirkungen der Streptokokken an das Leben der Bakterienzelle bis zu einem gewissen Grade gebunden sind. Ich könnte mir vorstellen, dass die lebende Bakterienzelle die Giftmoleküle gewissermassen aktiviert, dieselben in einen Zustand höherer Energie versetzt ähnlich dem, in den an sich chemisch träge Körper durch die Erwärmung versetzt werden. Diese besondere Aktivität hört auf, sobald das Leben der Zelle aufhört oder das Gift sonstwie von der Zelle sich getrennt hat. Hiernach würden die Streptokokken zwar Giftproduzenten sein, das Gift aber seine volle Wirksamkeit nur im status nascendi, im unmittelbaren Anschluss an die Loslösung vom lebenden Protoplasma der Bakterienzelle besitzen.

Blutveränderungen bei Streptokokkeninfektionen.

Zu den Giftwirkungen im weiteren Sinne hat man dann noch eine Reihe von Veränderungen zu rechnen, die sich im streptokokkeninfizierten Blute abspielen. Ein sehr häufiger Befund bei der Obduktion von Thieren, die Streptokokkeninfektionen erlegen sind, ist eine mehr oder minder deutliche lackfarbene Beschaffenheit der Blutfüssigkeit resp. der Koagula. Impft man von solchem Blut auf Röhrchen, die mit frisch gewonnenem und durch Zusatz von citronensaurem Natron vor Gerinnung geschütztem Blute derselben Thierart beschickt sind, so beobachtet man nach Einstellen der Röhrchen in den Thermostaten dieselbe Erscheinung. Häufig schon nach Verlauf von 3–4 Stunden beginnt sich das bis dahin hellgelbe Plasma rot zu färben, und nach Verlauf von 24 Stunden ist dann ein grösserer Teil der Haemoglobins in eine purpurrote Lösung übergegangen. Nach Verlauf von noch längerer Zeit wird dieselbe mehr bordeauxfarben, schliesslich unter Bildung von Niederschlägen schmutzigbraun.

Untersucht man diese Auflösungserscheinungen, auf die als Obduktionsbefund auch BORDET (7) aufmerksam macht, in den verschiedenen Phasen, so scheint sich zuerst das Haemoglobin von Stroma zu trennen. Wenigstens kann man anfangs noch die meisten Blutscheiben mit völlig erhaltenen Kontouren durch Jod sichtbar machen. Dann aber unterliegen auch diese Veränderungen, und man gewahrt dann neben einer Anzahl in ihrer Form immer noch mehr oder minder erhaltener Blutzellen einen reichlichen durch Jod gelb färbbaren Detritus, den man als Rest der roten Blutzellen ansprechen muss.

Manche Kulturen, namentlich die frisch aus eitrigen und septischen Processen gezüchteten, bewirken ausser den eben beschriebenen Veränderungen noch eine nachträgliche Gerinnung der Blutmasse. Ob diese mit Auflösungsvorgängen an den noch vorhandenen weissen Blutzellen zusammenhängt, habe ich noch nicht entscheiden können. Jedenfalls fand ich die koagulierenden Wirkungen am stärksten bei eitererregenden Bakterien, wie z. B. dem Staphylokokkus aureus. Bei fortgestzter Kultivierung verlor sich übrigens jene Fähigkeit bei den Streptokokken meist vollständig und kehrte dann auch weder spontan noch durch Thierpassage wieder.

Hinsichtlich der Veränderungen an den roten Blutzellen, die ich hier kurz als hämatolytische bezeichnen will, schien es vor allem von Interesse, festzustellen, ob dieselben schon intra vitam eintreten und damit eine besondere Bedeutung für den Krankheitsprocess gewinnen könnten. Offenbar lässt sich aber erst dann auf das Vorhandensein derselben

rechnen, wenn eine reichliche Streptokokkenentwickelung im Blute eingetreten ist. Diese ist aber auch bei intraperitonealer Injektion und hochvirulentem Material erst relativ spät nachweisbar. Bei einer Krankheitsdauer von 24 Stunden findet man 12 Stunden nach der Infektion mikroskopisch meist gar keine Streptokokken im Blut. Die Überschwemmung des Blutes mit Streptokokken, wie wir sie nachher bei der Obduktion finden, ist das Resultat der allerletzten Lebensstunden. Hieraus ergiebt sich, dass wir auch die hämatolytischen Veränderungen erst sub finem vitae — wenigstens so weit das Kaninchen in Betracht kommt — erwarten können. Dem entsprechen denn auch die Experimente.

Ich verfuhr hierbei in der Weise, dass ich aus den Schlagadern der erkrankten Thiere zu verschiedenen Zeiten Blutproben entnahm und dieselben in eine Lösung von citronensaurem Natron (4 Teile Blut auf 1 Teil 5 % citronensaures Natron und Kochsalz ana) einfliessen liess. Nach der Entnahme wurde sofort centrifugiert. Normales Kaninchenblut sondert sich dann sehr schnell in zwei Teile, einen oberen gelben, das Plasma, und einen roten Bodensatz, der die Blutkörperchen enthält. Ebenso wie hier verhielt sich das Blut der inficierten Thiere bis auf die letzten Abnahmen. Erst etwa eine Stunde vor dem Tode zeigten sich deutlichere hämatolytische Veränderungen. Das Plasma erschien dann rosa und die am Boden befindlichen roten Blutkörperchen vereinigten sich zu agglutinierenden Massen. Die mikroskopische Untersuchung zeigt dann auch zahlreiche Streptokokken im Blute.

Aus diesen Thatsachen ergiebt sich die Würdigung der hämatolytischen Veränderungen für den Krankheitsverlauf. Dieselben treten erst in einem Stadium auf, wo das Schicksal des Thieres ohnehin als besiegelt angesehen werden kann. Für die akute Streptokokkeninfektion des Kaninchens sind sie daher ohne Bedeutung. Nicht als ganz so belanglos dürften sie dagegen bei den Streptokokkeninfektionen des Menschen zu betrachten sein. In grossen Mengen treten ja allerdings auch hier die Streptokokken erst kurz vor dem Tode auf, in geringer Anzahl jedoch häufig in viel früheren Stadien (Canon, Petruschky). Dadurch ist die Möglichkeit einer frühzeitig einsetzenden und damit länger andauernden Einwirkung auf die roten Blutzellen gegeben. Es erscheint mir deshalb gestattet, in den auf diese Weise denkbaren Zerstörungen der wichtigsten Blutelemente einen der Gründe für die schweren Anämieen zu suchen, die im Anschluss an septische Erkrankungen vielfach beobachten werden. Einen besonders eklatanten Fall dieser Art, bei dem die Zahl der roten Blutzellen auf 300,000 im Kubikmillimeter zurückgegangen war, beschreibt Grawitz (25).

Was nun das Wesen dieser Vorgänge anlangt, so vermuthete ich anfangs, dass es sich dabei um die Wirkung gewisser von den Streptokokken abgesonderter Stoffe handelte. Diese Anschauung wurde aber dadurch hinfällig, dass es nicht gelang, in den filtrierten Streptokokkenkulturen, sei es dass es sich um solche auf Bouillon, Serum, Plasma oder schliesslich selbst Blut handelte, mehr als Spuren hämatolytisch wirkender Substanzen aufzufinden. Ebenso wenig brachte der Zusatz reichlicher Mengen abgetöteter Streptokokken zu Blut in vitro irgend welche Veränderungen hervor. Also auch hier scheint die Anwesenheit der lebenden Bakterienzelle unerlässlich. Für die Erklärung sind wir damit vor dieselben Möglichkeiten gestellt wie früher bei den toxischen Wirkungen. Ganz unwahrscheinlich wäre auch ein enger Zusammenhang beider in dem Sinne nicht, dass die toxischen und die Blutzellen auflösenden Wirkungen Äusserungen desselben giftigen Principes wären. Hierfür könnte die leichte Beeinflussbarkeit der hämatolytischen Fähigkeit durch abschwächende Agentien verschiedener Art sprechen. Ein Streptokokkus z. B., der durch eine Thierpassage an Virulenz einbüsste, zeigte auch Abschwächung oder Aufhebung seiner hämatolytischen Energie.

Es sei noch bemerkt, dass ich auch andere Bakterien auf diese Fähigkeiten untersucht habe. Da viele von diesen auf Blut allein ein schlechtes Wachsthum zeigen, so habe ich dasselbe zu gleichen Teilen mit Bouillon verdünnt. Milzbrand-, Typhus-, Cholerabazillen, sowie meine sämmtlichen kurzen Streptokokken und die abgeschwächten Formen meiner langen bewirkten keine irgendwie deutlichen Auflösungserscheinungen. Einige andere Kokkenarten, auf die ich zufällig gestossen war, bewirkten solche in höherem oder geringerem Grade, jedoch nie so deutlich, wie der virulente Streptokokkus longus.

Energie der krankmachenden Wirkungen (Virulenz).

Die bisherigen Betrachtungen galten der Feststellung der qualitativen Beschaffenheit der krankmachenden Wirkungen. Die Intensität, mit der dieselben ausgeübt werden, findet ihren Ausdruck in der Virulenz. Das hauptsächlichste Moment, von dem wir bis jetzt sicher wissen, dass es die Virulenz der Bakterien erheblich zu steigern vermag, ist die Thierpassage. Dieselbe hat jedoch nicht für alle Bakterien die gleiche Bedeutung. Diejenigen nämlich, die hoch toxische Stoffe frei in ihre Umgebung secernieren, werden durch dieselbe weit weniger beeinflusst, als diejenigen, bei denen die schädigende Wirkung wie bei den Streptokokken an die Bakterienzelle selbst gebunden ist. Die Thatsache kann nicht auffallen;

vollzieht sich doch bei jenen die Reaktion des thierischen Organismus — also das Moment, in dem wir die virulenzerhöhende Ursache zu suchen haben — gegen das schon abgesonderte Produkt, bei diesen gegen die Bakterienzelle selbst. Jene sind Büchsenschützen vergleichbar, die ihrer Waffen beraubt werden, diese sind Faustkämpfer, die selbst niedergeworfen werden müssen. Die zur letzteren Kategorie gehörigen Bakterien sind es vorwiegend, die grossen Steigerungen der Virulenz durch die Thierpassage zugänglich sind. Nun setzen aber die verschiedenen Thiere verschiedene Widerstände(1) entgegen, nicht nur quantitativer, sondern wahrscheinlich auch qualitativer Art. Das Resultat der Passage durch verschiedene Thierarten kann deshalb a priori betrachtet ein verschiedenes sein. Man gelangt so zu dem Begriff der spezifischen Virulenz, ohne den wir grade für die Erklärung der Streptokokkenwirkungen kaum auskommen können.

So zeigte Knorr (32), dass man einen Streptokokkus für Mäuse hochvirulent machen konnte, ohne dass derselbe diese Eigenschaft auch für Kaninchen annahm, ja dass man einen kaninchenvirulenten geradezu für Kaninchen abschwächen konnte, wenn man ihn für Mäuse virulent machte. Petruschky (61) wies dann weiterhin nach, dass ein für Kaninchen hochvirulenter Streptokokkus für den Menschen unschädlich war. Ebenso züchtete er aus dem Menschen einige Streptokokken, die man nach ihrem Fundort als menschenvirulent annehmen konnte und die sehr wenig thierpathogen waren.

Mag nun auch durch Versuche, die ich weiter unten anführen werde, die Specificität der Virulenz Einschränkungen zu erfahren haben, so wird sie gleichwohl im Wesentlichen anerkannt werden müssen. Das krankmachenden Princip muss bei den Streptokokken als aus verschiedenen Komponenten zusammengesetzt gedacht werden, von denen bald die eine bald die andere und zwar je nach Massgabe der stattgehabten Thierpassage und vielleicht auch anderer uns noch unbekannter Momente prävaliert. Diese Anschauung erfährt eine entschiedene Stütze durch die Versuche mit dem Streptokokkenimmunserum, die nicht gut anders als durch Differenzen innerhalb der Gruppe der morphologisch gleichwertigen Vertreter des Streptokokkus longus erklärt werden können.

(1) Was ich hier als Widerstände bezeichne und was in seiner Gesammtheit zusammenfallt mit den sehr mannigfachen Ursachen der natürlichen angeborenen Immunität ist sicher nicht alles geeignet, die Bakterien spezifisch zu verändern. Hierbei werden hauptsächlich nur die in den Flüssigkeiten des Körpers gelösten resp. in sie übergehenden baktericiden Stoffe in Betracht kommen.

Dass jedoch zum Teil die zunächst als spezifisch imponierenden Unterschiede der Virulenz als mehr quantitativer Natur anzusehen sind, dürfte aus Folgendem hervorgehen. Ordnet man unsere Versuchsthiere nach der Widerstandsfähigkeit gegen den Streptokokkus longus in eine Skala, so würden sich als die am leichtesten krank zu machenden Thiere die Mäuse ergeben, dann folgten die Kaninchen, darauf die Meerschweinchen und Ratten. Nun ergiebt sich, dass die für Kaninchen virulenten Streptokokken auch für Mäuse virulent sind und dass ein Streptokokkus, der hohe Virulenz für die Meerschweinchen besitzt, für alle drei Thierarten hochvirulent ist.

Die für den Menschen pathogenen Streptokokken, das heisst diejenigen, bei denen man nach der Art des durch sie hervorgerufenen Processes auf eine virulente Beschaffenheit gegenüber dem Menschen schliessen kann, sind auch pathogen für Mäuse und meist auch für Kaninchen. Ausnahmen kommen allerdings vor, doch bleibt es hier denkbar, dass der Streptokokkus schon im Menschen abgeschwächt wurde und seine Anfangsvirulenz eine grössere war. Solche Abschwächungen können sehr schnell, je nach Relation von Virulenz und Widerstandsfähigkeit des befallenen Organismus eintreten, ja nach Stunden schon ganz deutlich bemerkbar sein, und dies auch dann, wenn der Organismus schliesslich doch der Infektion unterliegt. Von dieser Thatsache kann man sich sehr leicht überzeugen, wenn man Kaninchen oder besser noch Meerschweinchen mit Streptokokken geringer oder (2 – 5 ccm tötliche Dosis) mittlerer Virulenz infiziert und weiter durch Dosierung die Versuchsbedingungen so stellt, dass das eine Thier akut, das andere vielleicht erst nach mehreren (3—4) Tagen oder noch später der Erkrankung unterliegt. Im ersteren Falle können wir eine Steigerung, im letzteren eine mehr oder minder deutliche Verringerung der Virulenz constatieren. Ebenso werden die Verhältnisse beim Menschen liegen und hier wird eine Abschwächung um so eher eintreten, als die Erkrankung meist eine protrahiertere ist. Ein einige Tage nach Beginn der Erkrankung aus dem Menschen gezüchteter Streptokokkus wird häufig in seinem pathogenen Verhalten ein ganz anderer sein, als derjenige, welcher die Infektion eingeleitet hat.

Diese Anschauungen über die leichte Abschwächbarkeit der Streptokokken durch den Thierkörper dürften vielleicht Widerspruch begegnen, da ja von manchen Seiten Abschwächung von Bakterien auf diesem Wege überhaupt geleugnet wird. So wird die von BANTI vermittels Meerschweinchenpassage erzielte Virulenzverminderung der Pneumokokken

von KRUSE auf einen Fehler in der Versuchsanordnung zurückgeführt, der darin bestehen soll, dass jener Autor immer direkt von Thier zu Thier infizirte. KRUSE ist der Meinung, dass die Abnahme der Virulenz hier eine scheinbare sei, da bei derartigen Übertragungen durch den von Thier zu Thier sich vermindernden Kokken gehalt des Blutes immer weniger lebende Kokken übertragen würden. Dass thatsächlich keine Abschwächung eingetreten sei, glaubt er daraus schliessen zu müssen, dass bei Einschiebung von Bouillonkulturen keine Virulenzverminderung bemerkbar sei. Nach meiner Meinung kann dagegen der Thierkörper sowohl auf Pneumokokken wie auf Streptokokken abschwächend wirken. Diese Abschwächung kann aber unter Umständen durch Übertragung auf geeigneten künstlichen Nährboden wieder beseitigt werden. Häufig reicht hier schon die einmalige Übertragung aus, in anderen Fällen ist erst die 2te, 3te Generation wieder im Besitze der frühern Virulenz.

In dieser Weise dürfte folgendes Experiment mit Streptokokken seine Erklärung finden. Ein Meerschweinchen von 490 gr. Gewicht erhielt intraperitoneal 5 ccm Bouillonkultur des Streptokokkus No. 7 und starb nach 2 Tagen. Das spärliche Exsudat in der Bauchhöhle enthielt nur noch wenig Streptokokken. Es wurden Bouillonkulturen aus demselben angelegt und hiermit (5 ccm) ein Meerschweinchen von 380 gr. Gewicht infiziret. Das Thier vertrug die Impfung fast ohne Kranksheitserscheinungen. Von der zweiten Generation erhielt dann ein Meerschweinchen von 400 gr. wieder 5 ccm; dies Thier wurde schwer krank, bekam sehr niedrige Temperatur und nahm 50 gr. in 2 Tagen ab. In der dritten Bouillongeneration tötete dagegen der Streptokokkus in derselben Dosis applizirt ein Meerschweinchen von 360 gr. Gewicht in 2 Tagen. Also erst nach dreimaliger Übertragung auf frische Bouillon hatte der Streptokokkus die Anfangsvirulenz wiederhalten. Diesem Beispiele könnte ich noch viele andere anreihen, die meines Erachtens keine andere Erklärung zulassen, als dass der Thierkörper einen energisch abschwächenden Einfluss ausüben kann. Um denselben im einzelnen Falle deutlich zu erweisen, werden die Verhältnisse für den Thierkörper durch Benutzung weniger virulenter Kulturen und entsprechende Dosirung relativ günstig, für die Bakterien relativ ungünstig gestellt werden müssen.

Ganz anders liegen die Aufgaben, wenn man die Streptokokken durch die Thierpassage im Sinne einer Virulenzerhöhung beeinflussen will. Hier kommt es darauf an die Versuchsanordnung in Dosierung etc. so zu wählen, dass dem Streptokokkus gegenüber dem Thierkörper eine gewisse Überlegenheit garantirt ist; anderfalls kann, wie ich vorausschickte,

statt eine Erhöhung der Virulenz Abschwächung eintreten. Ist das Ausgangsmaterial sehr wenig virulent, so kann man mit Vorteil anfangs junge Thiere benutzen, unter gleichzeitiger Einführung gewebsschädigender Substanzen, wie Galle (DE MARBAIX 12). Zu demselben Zwecke kann man auch Mischkulturen mit anderen Bakterien, namentlich Proteus und Prodigiosus, benutzen. Der Einfluss dieser Bakterien auf die Infection ist ein eindirekter, bedingt durch Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit der Gewebe, kein direkt virulenzerhöhender auf die Streptokokken. Im Gegenteil lässt sich zeigen, dass z. B. die Stoffwechselprodukte des Prodigiosus auf die Streptokokken eine entwicklungshemmende Wirkung ausüben. ROGER empfiehlt ferner zu Erhöhung der Virulenz für Kaninchen die Züchtung auf Kaninchenserum, das von solchen Thieren stammte, die durch Einspritzung nicht erhitzter Kulturfiltrate gegen Streptokokken überempfindlich gemacht worden waren.

Im Allgemeinen stösst die Erhöhung der Virulenz eines Streptokokkus für Mäuse und Kaninchen auf keine besonderen Schwierigkeiten. Ausnahmen giebt es allerdings auch hier, und Schwierigkeiten gehören zur Regel, wenn man es mit widerstandsfähigeren Thierarten (Meerschweinchen, Ratten) zu thun hat. Auch hier gelangt man meist leicht zu einer gewissen niederen Virulenz, so dass etwa 3—5 ccm intraperitoneal injiciert tötlich wirken. Weiter will es dann häufig, so viel Thiere man opfert, nicht gehen. Untersuchte ich in solchen Fällen den Streptokokkus auf seine hämatolytischen Fähigkeiten, so fand ich dieselben ausnahmslos sehr herabgesetzt oder erloschen. Ich kam dann in der Weise zum Ziel, dass ich den Streptokokkus eine Zeitlang ausserhalb des Körpers auf geeigneten Nährböden züchtete, bis die hämatolytische Fähigkeit wieder hergestellt war. Zu solchen Nährböden eigneten sich Kaninchenserum, Blut und vor allem auch die mehrfach erwähnte Druckbouillon. Hatte sich so die Kultur erholt, so brachte ich sie in grosser Dosis von Neuem auf das Thier. Blieb jetzt nach der ersten Passage die hämatolytische Fähigkeit erhalten und war somit keine Abschwächung eingetreten, so gelangte ich schnell nach einigen weiteren Passagen zu sehr hohen Graden der Virulenz (0,001 ccm tötliche Dosis) auch bei Meerschweinchen. Es sei noch bemerkt, dass die Virulenz für Meerschweinchen auf unseren Nährböden noch schneller schwindet als die für Kaninchen.

III. Immunität gegen die Infektionen mit dem Streptokokkus longus.

Bei der Unzulänglichkeit der Therapie gegenüber den Streptokokkeninfektionen, die besonders dann zu tage treten musste, wenn die Krank-

heitsherde nicht von aussen zugänglich waren, erscheint es begreiflich, dass man sich auch auf diesem Gebiete mit Enthusiasmus den Wegen zuwandte, die durch BEHRING in der Serumtherapie gewiesen waren. Die erste Bedingung jedoch für die Gewinnung heilkräftiger Substanzen musste auch hier in der Möglichkeit liegen, eine ausreichende Immunität gegen Streptokokken herzustellen. Nach dieser Richtung schienen nun von vornherein die Verhältnisse bei den Streptokokken nicht günstig zu liegen, und bis in die neuste Zeit haben sich Stimmen verlautbaren lassen, die überhaupt eine Immunität gegen Streptokokken in Abrede stellten. Man berief sich dabei vor allem auf die Thatsache, dass das Erysipel dasselbe Individuum innerhalb kürzere Zeiträume mehrfach befallen kann und häufig auch ohne dass die letzten Erkrankungen eine Abnahme in der Intensität des Verlaufes erkennen lassen. HIRTZ und WIDAL (27) berichten sogar von einer Frau, die im Verlaufe eines Vierteljahres nicht weniger als 20 Erysipele durchgemacht hatte, darunter einige sehr schwere Formen, während welche wiederholt auch im Blute virulente Streptokokken nachgewiesen werden konnten. Auch die fortgesetzten Krankheitsschübe, die den Verlauf des habituellen Erysipels kennzeichnen, lassen sich auf den ersten Blick schwer mit der Annahme einer Immunität vereinigen.

Gleichwohl ist es bei dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse nicht statthaft, auf derartige Beobachtungen hin in Abrede zu stellen, dass sich die Heilung des Erysipels ohne immunisirende Wirkungen auf den Organismus vollzieht. Es liegen hier die alten Anschauungen zu Grunde, die das Verhalten der Immunität bei einer Reihe exanthematischer Krankheiten, den Pocken, Masern, Scharlach etc. geschaffen hatte. Hier bewirkte ein einmaliges Überstehen der Krankheit einen auf Lebenszeit oder zum mindesten auf viele Jahre hinreichenden Schutz. In neuerer Zeit haben wir aber genug Krankheiten kennen gelernt, bei denen sich eine sehr ausgesprochene Immunität, aber nur für ganz kurze Zeit, findet. So kann man die Immunität gegen Cholera höchstens auf Monate taxiren, während die gegenüber Diphtherie schon nach Wochen verschwindet. Beobachtungen, wie die bei den Erysipelen gesammelten, können also höchstens zu dem Schlusse berechtigen, dass es sich bei der Immunität gegen Erysipel um einen schnell vorübergehenden Zustand handeln müsse. Aber selbst wenn man durch Experimente, die zahlreicher und einwandsfreier wären als die unten aufgeführten, erwiesen hätte, dass der Mensch durch das Überstehen eines Erysipels keine Immunität acquirierte, so würde damit noch nicht die Möglichkeit der Herstellung einer Immu-

nität bei dem Thier ausgeschlossen und der Weg zu therapeutischen Ergebnissen nach dieser Richtung hin verlegt sein.

Experimente zur Frage der Immunität beim Menschen.

Dem Umstande, dass Impfungen mit Erysipelkokken sich als therapeutische Massnahmen rechtfertigen lassen, verdanken wir eine Reihe von Experimenten, die für die Immunitätsfrage beim Menschen ein gewisses Interesse darbieten. Es handelt sich hierbei in erster Linie um die von FEHLEISEN (21) und später von KOCH und PETRUSCHKY (33) mitgeteilten Versuche. Von FEHLEISEN wurden 7 Personen, die an malignen Geschwülsten resp. Lupus litten, mit Erysipelkulturen geimpft, davon 6 mit Erfolg, während der 7te Kranke, ein Lupusfall, sich refractär verhielt. Dieser hatte jedoch früher an habituellem Erysipel gelitten und hatte erst vor 2—3 Monaten eine Gesichtsrose überstanden. Für die Frage der Immunität bieten aber besonders Interesse der Fall 3 eines 8 jährigen Mädchens, welches am 7. October 1882 mit Erfolg, am 24. October und 9. November desselben Jahres aber ohne Erfolg geimpft war, ferner der Fall 3 als zweite aber erfolglose Impfung erhalten hatte. Hier trat, obwohl der Kranke im December 1881 schon ein Gesichtserysipel überstanden hatte, eine heftige Rose auf. Aber auch hier blieb die am 9. November vorgenommene zweite Impfung erfolglos.

Diese beiden Fälle konnten immerhin für eine, wenn auch nur kurz dauernde Immunität gegenüber Erysipelinfectionen sprechen. Man kann auch hier, wenigstens bei Fall 3, nicht den Einwand erheben, dass möglicherweise die Kultur unvirulent geworden sei, denn dieselbe erwies sich bei der gleichzeitig vorgenommenen ersten Impfung des Falls 5 als sehr wirksam.

Vergleichen wir hiermit die Resultate von KOCH und PETRUSCHKY, so scheinen sich die Verhältnisse wieder etwas anders zu stellen. PETRUSCHKY besass zwei Streptokokkenstämme, mit denen er Erysipel beim Menschen erzeugen konnte. Der eine war der Stamm Rt, aus Peritonealeiter stammend, der andere war aus einem Kopferysipel isoliert. Mit dem ersteren gelang es bei einer Reihe von Personen Erysipel zu erzeugen, bei anderen wieder nicht. Bei diesen glückte es aber in einzelnen Fällen mit dem zweiten Stamm. Allein auch dieser erwies sich unwirksam bei einer Leprakanken, die nur mit einer Eiterpustel reagierte, gleichwohl aber einige Zeit darauf an einem spontanen Erysipel des linken Unterschenkels erkrankte. PETRUSCHKY glaubt dies Erysipel durch einen Kratzeffekt entstanden (wobei dann möglicherweise die Streptokokken der Eiterpustel

das Impfmaterial abgegeben hatten). Das Verhalten der zuletzt genannten Leprakranken lässt auf gewisse regionäre Verschiedenheiten der Empfindlichkeit schliessen, die vielleicht hier mit der Lokalisation des Lepraprocessen zusammenhängen. Für die Immunitätsfrage interessierten am meisten die Versuche an einer Karcinomkranken, die wiederholt mit dem Stamme « Rt » geimpft wurde und darauf mit einem « deutlichen, aber nicht sehr schweren Erysipel » reagierte. Diese Kranke machte in Intervallen von 1—2 Wochen im Ganzen 11 Impferysipele durch. Unzweifelhaft war hier also keine Immunität eingetreten, war aber auch nicht zu erwarten. Es war hier das künstlich gemacht, was das habituelle Erysipel spontan bewirkt — schnelle aufeinander folgende leichte Erkrankungen. Es ist nun eine bei der Immunisierung gegen eine ganze Reihe von Krankheiten gemachte allgemeine Erfahrung, dass die fortgesetzte Einführung gleicher kleiner Dosen von Infektionsgiften die Empfindlichkeit nicht herabsetzt, sondern im Gegenteil Überempfindlichkeit schafft. Diese scheint denn auch hier wirklich eingetreten zu sein, denn Petruschky berichtet, um jegliche Illusion einer etwa eingetretenen Immunität von Grund aus zu nehmen, dass bei der 11ten Impfung das Krankheitsgefühl der Patientin so gross gewesen sei, dass dieselbe um Sistierung der Behandlung gebeten habe.

Der zuletzt angefürte Fall scheint mir also hinsichtlich der Frage der Immunität weder pro noch contra etwas zu beweisen, jedenfalls nicht mehr, als die bisherigen klinischen Erfahrungen schon ergeben hatten. Die übrigen Petruschy'schen Versuche würden allerdings insofern geeignet sein, den Werth der wenigen positiven Resultate Fehleisen's zu beeinträchtigen, als dieselben zu ergeben scheinen, dass manche Personen den Impfungen mit dem einen Streptokokkenstamm gegenüber sich refraktär zeigen können, während sie dem anderen nicht widerstehen. Eine derartige Annahme möchte ich jedoch noch nicht für begründet halten. Es würde das auf eine Spezificität der Virulenz hinauslaufen, für die bis jetzt sonst keine experimentelle Basis geschaffen ist.

Nachweis und Herstellung der Immunität bei verschiedenen Thierarten.

Klarere und beweisendere Resultate als beim Menschen gaben schon die in einer ziemlich frühen Periode angestellten Immunisierungsversuche bei verschiedenen Thierarten.

So gelang es, von vereinzelten Resultaten anderer Autoren abgesehen, Roger (66) und Knorr (32) Kaninchen in einwandfreier Weise zu immunisieren, während Verfasser (43) schon kurz vorher positive Resultate an

Mäusen gehabt hatte. Bald ging man dann, ermuthigt durch die Immunisierungsresultate bei Diphtherie, auch zur Behandlung grösserer Thiere (Esel, Pferde) über (ROGER, MARMOREK, DENYS), womit die Anfänge einer specifischen Serumtherapie gegenüber den Streptokokkeninfektionen geschaffen waren. Wie es mit dem Erreichen dieses Zieles zur Zeit noch steht, darauf werde ich später noch zurückzukommen haben. Jedenfalls geht aber soviel aus den Versuchen der genannten Autoren hervor, dass es durch geeignete Behandlung gelingt, sehr beträchtliche Immunitäten gegenüber Streptokokkeninfektionen herzustellen, so dass schliesslich das 100- und 1000fache Multiplum einer sonst tötlichen oder schwer krankmachenden Dosis anstandslos vertragen werden kann.

Die Methoden, deren sich die verschiedenen Autoren zur Herbeiführung der Immunität bedienten, waren je nach der Stellungnahme derselben zur Immunitätsfrage verschieden. ROGER war, wenigstens zur Zeit seiner ersten Versuche, Anfang der 90er Jahre, noch beherrscht von der BOUCHARD'schen Vorstellung, die in der Annahme eines toxischen und eines vaccinierenden Principes gipfelte. Er immunisierte also mit Kulturfiltraten, denen er, wie er glaubte, durch Erhitzen auf 110° C. das toxische Princip genommen hatte. KNORR dagegen benutzte lebende Kulturen, die er aber durch Adaption an eine andere Thierart (Mäuse) für Kaninchen abgeschwächt hatte. Dies Verfahren wiederum erinnert an die PASTEUR'sche Immunisierung beim Schweinerotlauf, die auf der Behandlung der Schweine mit dem durch den Kaninchenkörper mitigierten Virus beruht. Meine eigenen Versuche wieder, die mit durch Chemikalien abgeschwächten resp. abgetöteten Kulturen ausgeführt wurden, waren beeinflusst durch die von BEHRING mit so grossem Erfolg ausgeführte Immunisierung gegen Diphtherie und Tetanus. Nach den genannten Methoden lassen sich jedoch keine höheren Immunitäten erzielen. Man benutzte dieselben deshalb später nur zur Herstellung einer gewissen « Grundimmunität » und ging dann zur Behandlung mit lebender vollvirulenter Kultur über. In dieser Weise haben MARMOREK, DENYS und Andere die grossen Thiere immunisiert, von denen sie die zum Teil auch im Handel befindlichen Serumpräparate gewonnen haben.

Die später von mir am hiesigen Institute bei verschiedenen Thierarten (Pferden, Ziegen, Schafen, Kaninchen und Meerschweinchen) fortgesetzten Immunisierungsversuche sollten vor allem die Vorteile und Nachteile der bisher geübten Methoden eingehender beleuchten. Es kamen hier wesentlich in Betracht die Behandlung mit den aus den Kulturfiltraten gewonnenen löslichen Giften, dann die mit den abgetöteten Streptokokkenleibern und schliesslich die mit lebender virulenter Kultur.

Die Behandlung mit den löslichen Giften (Alkoholfällungen aus giftigen Kulturfiltraten) erforderte viel Zeit, bis überhaupt ein Resultat erkennbar wurde. Bei den Kaninchen bin ich nicht über $^4/_3$ der tötlichen Dosis hinausgekommen, wahrscheinlich auch nicht bei Ziegen und Schafen. Doch konnte ich bei diesen Thieren die tötliche Dosis nicht genau bestimmen. Eine erhöhte Widerstandsfähigkeit der Kaninchen gegen die Infektion mit lebenden Streptokokken war nicht zu verkennen, doch durfte die Prüfungsdosis nicht mehr als das 1 $^1/_2$—2fache der sicher tötlichen Dosis betragen.

Ziemlich schnell und sicher gelangte ich dagegen zu beträchtlicheren Immunitätsgraden durch intraperitoneale Applikation abgetöteter Streptokokkenleiber. Ich injicierte gleich anfangs grössere Mengen, also Kaninchen von 2 kg Körpergewicht die Streptokokken von 200—400 ccm Kultur entsprechend 0,02—0,04 gr Trockengewicht (1). Nach 10—14 Tagen wurde die Dosis verdoppelt. Nach Verlauf von wieder 10—14 Tagen vertrugen dann die Thiere meist schon das 10—20fache der sonst tötlichen Dosis. Behufs weiterer Steigerung der Virulenz wurde die Behandlung dann einige Male noch mit lebender virulenter Kultur fortgesetzt. Man gelangt dann auch bei Kaninchen zu einer Immunität, die die gefahrlose Einführung der 50- und 100fachen sonst tötlichen Dosis gestattet. Leichter noch als Kaninchen sind Meerschweinchen durch Behandlung mit abgetötetem Material nach dem obigen Schema zu immunisieren. Ich begann hier mit 0,002 gr der Trockensubstanz.

Der Prüfung des Immunitätsgrades vermittels lebender Kultur haften grosse Ungenauigkeiten an. Die meisten Autoren bedienten sich hierzu hochvirulenter Kulturen, von denen schon 0,0000001 ccm Kaninchen zu töten vermochte. Vertrug dann ein Thier 0,0001 ccm so besass es schon eine tausendfache Immunität. Prüft man dann dasselbe Thier mit derselben Kultur, aber in einem viel geringeren Zustande der Virulenz, so dass etwa 0,1 ccm die tötliche Dosis darstellt, so erweist sich die Immunität als geringer, bisweilen nicht mehr als $^1/_{10}$ des früheren Wertes. Ich halte die Wertbestimmung mit Streptokokken von nicht all zu hoher Virulenz für sicherer als die mit sehr hoch virulentem Material. Jedesfalls müsste man bei der Bewertung eines Serums die angegebenen Differenzen in Rechnung ziehen.

(1) Ich benutzte zu diesen Versuchen Kulturen mittlerer Virulenz, von denen 0,5 ccm Kaninchen von 1000 Gramm töteten. Es waren die Stämme No. 6, 14, 20.

Verschiedenheiten im Verhalten normaler und vorbehandelter Meerschweinchen bei intraperitonealer Injection

In welcher Weise unterscheidet sich nun das immunisierte Thier vom nicht immunisierten bei der Infektion mit lebendem Material? Nach dem Vorgange von BORDET habe ich hierauf bezügliche Versuche an Meerschweinchen vorgenommen, die sich hierzu besser als Kaninchen eignen. Spritzt man nicht vorbehandelten Meerschweinchen einige Kubikcentimeter eines nicht für sie virulenten Streptokokkus in die Bauchhöhle, so beobachtet man, indem man nach der PFEIFFER-ISSAEFF'schen Methode von Zeit zu Zeit Proben der Peritonealflüssigkeit entnimmt, dass die Streptokokken sehr schnell verschwinden. Schon nach 10 Minuten ist meist eine deutliche Abnahme zu verzeichnen und nach 1/2 Stunde muss man suchen, um hier und da einen Kokkus zu finden. Tötet man solche Thiere etwa 1 Stunde nach der Einspritzung, so findet man zwischen den Darmschlingen noch lose Flöckchen, die noch Streptokokken enthalten und zwar meist in den reichlich vorhandenen Leukocyten eingeschlossen. Auflösungserscheinungen habe ich hierbei nicht beobachtet. Der grösste Teil der Streptokokken ist vielmehr in das Blut gegangen, wie man durch Kulturversuche feststellen kann. Die Kokken sind einfach resorbiert.

Spritzt man dagegen ca. 2 ccm eines in dieser Dosis für Meerschweinchen virulenten Streptokokkus ein, so kann man, in derselben Weise verfahrend, anfangs auch eine Abnahme der Streptokokken bemerken. Nach 1—2 Stunden beginnt sich jedoch die Zahl zu vermehren und zwar fortschreitend bis zum Tode. Hier setzt dann frühzeitig auch eine starke Vermehrung der Leukocyten ein, die nach 6—8 Stunden meist schon ihren Höhepunkt erreicht, um dann langsam wieder etwas herabzugehen. Bei dem nach 16—25 Stunden erfolgenden Tode findet sich dann ein reichliches eitriges Exsudat mit unzähligen meist kurzen Ketten. War die tötliche Dosis etwas knapp bemessen oder das Thier widerstandsfähiger, so tritt der Tod erst am dritten oder vierten Tage nach der Infektion ein. Hier findet man dann, worauf auch BORDET aufmerksam macht, neben reichlichen Trümmern von Leukocyten grosse Mengen in Auflösung begriffenen Streptokokken. Man trifft hier auf die verschiedensten Bilder. Bisweilen erscheinen die Kokken ausserordentlich klein und deformiert, aber noch färbbar, in anderen Fällen ist wieder die Färbbarkeit einiger Kokken in den Kettchen erloschen, so dass Bilder von unterbrochenen Fädchen entstehen, nicht ganz unähnlich den bekannten Degenerationsformen der Tuberkelbazillen. Kokken von diesem Aussehen habe ich am

schönsten in dem Blute einer am dritten Tage nach der Infektion gestorbenen Ratte gesehen. Die Kultur blieb fast immer steril.

Anders ist wiederum der Verlauf bei der Einverleibung mehrfach tötlicher Dosen hochvirulenter Streptokokken (0,001 ccm tötliche Dosis). Injiciert man von einer solchen Kultur 1 ccm, so beginnt die Vermehrung der Streptokokken ohne voraufgegangene Verminderung schon deutlich nach einer Stunde. Anfangs sind auch hier die Leukocyten etwas vermehrt, doch erhebt sich ihre Zahl nicht zu der Höhe wie im vorigen Falle. Bei der Obduktion findet sich etwas blutig-seröses Exsudat mit zahllosen Streptokokken und wenig Leukocyten. Der Ubergang der Streptokokken ins Blut vollzieht sich bei solchen Infektionnen auch sehr schnell. Schon nach 3—4 Stunden sind Streptokokken in demselben nachweisbar, deren Zahl bis zum Tode dann ständig zunimmt,

Die zum Vergleich herangezogene immunisierten Meerschweinchen waren durch eine zweimalige Applikation abgetöteter Streptokokken so weit immunisiert, dass sie die 5—10fache tötliche Dosis (0,5—1,0 ccm) noch vertrugen. Injicierte man hier die einfach tötliche Dosis, so verhielt sich das Thier, wie ich es vorhin für die mit unvirulenten Material infizierten Meerschweinchen ausführte. Die Streptokokken wurden schnell resorbiert und verschwanden im Blute. Ging man jedoch in der Dosis höher, so traten leukocytenreiche Exsudate ein. Nach 6—8 Stunden waren die Streptokokken meist in Leukocyten eingeschlossen. War die Dosis so gross, dass ihr die Immunität des Thieres nicht gewachsen war, so ging die Leukocytose wieder zurück unter ständiger Vermehrung der Streptokokken. Bei sehr grossen Dosen war das Verhalten nicht von dem normalen Thiere verschieden.

Eigenschaften des Blutserums gegen Streptokokken immunisierter Thiere.

Die Ursache des abweichenden Verhaltens vorbehandelter Thiere gegenüber der Infektion wurde schon von Roger im Serum gesucht. Eine Bestätigung dieser Annahme brachten später die Arbeiten von Marmorek und vor allem die sehr sorgfältigen Untersuchungen von Denys und seinen Schülern. Denys konnte vor allem nachweisen, dass die Leukocyten immunisierter Thiere sich nicht anders verhielten als die normaler Thiere, dass es vielmehr ausschliesslich das Blutserum war, was auf die Streptokokken wirkte und die Leukocyten in den Stand setzte, phagocytäre Eigenschaften zu entfalten. Die beweisende Versuchsanordnung war die, dass Leukocyten eines normalen Thieres mit dem Serum eines immunisierten Thieres und virulenten Streptokokken vermischt wurden. Es

traten dann Entwicklungshemmung der Streptokokken und Phagocytose ein. Wurden dagegen die Leukocyten eines immunisierten Thieres mit normalen Blutserum und virulenten Streptokokken gemischt, so vermehrten sich die Streptokokken in gewöhnlicher Weise und die Leukocyten gingen zu Grunde. Mit der Erkenntniss der Thatsache, dass auch die Immunität gegenüber den Streptokokken auf einer besonderen Beschaffenheit des Blutserums beruhe, ist man im Stande die Streptokokkenimmunität in Beziehung zu den jetzt näher bekannten Immunitäten bei verschiedenen anderen bakteriellen Infektionskrankheiten zu bringen.

Wir kennen bis jetzt zwei Formen der Immunität näher, bei denen das Blutserum mit Sicherheit als der Träger des die Immunität bedingenden Principes angesehen werden muss. Bei der einen Form, die wir in der Diphtherie-, Tetanus-, Pyocyaneusimmunität vor uns haben, besitzt dasselbe die Fähigkeit, die durch die Bakterien abgesonderten Gifte zu neutralisieren. Die wehrlos gemachten Bakterien verfallen dann den auflösenden Kräften der Säfte und Zellen. Bei der anderen Form dagegen verleiht das Serum dem thierischen Körper, dem es einverleibt wird, die Fähigkeit, die eingedrungenen Bakterien zu verstören. Eine so geartete Immunität finden wir ausgesprochen nur gegenüber den Cholerabazillen, die, wie ich schon früher bemerkte, auch den lytischen Kräften des normalen Thieres zugänglicher als die meisten anderen pathogenen Bakterien sind. Das Choleraimmunserum besitzt ausserdem auch die in vitro nachweisbare Fähigkeit, die Cholerabazillen unbeweglich zu machen, zu agglutinieren, sie gewissermassen in einen paralytischen Zustand zu versetzen. Diesen letztgenannten Wirkungen analoges können wir nun auch von dem Streptokokkenimmunserum in vitro beobachten.

Agglutinationsphänomene in der Deutlichkeit, wie wir sie durch Zusatz von Immunserum bei einer Reihe beweglicher Bakterien, wie den Cholera- und Typhusbazillen, bewirken können, beobachtet man bei Streptokokken allerdings nicht. Der paralytische Zustand dokumentiert sich vielmehr hier in erster Linie durch eine Herabsetzung der Vermehrungsenergie. DENYS brachte hierfür zahlenmässige Belege dadurch, dass er, in derselben Weise wie dies BUCHNER zum Nachweise der Alexinwirkung ausgeführt hatte, die Keimzahlen der in Immunserum überimpften Streptokokken nach verschieden langer Einwirkungsdauer (5, 9, 24 Stunden) durch das Plattenverfahren bestimmte. In dieser Weise habe ich selbst dann auch verschiedene Sera untersucht und kann die DENYS'schen Angaben, was die Verminderung der Keimzahlen im Immunserum betrifft, im Ganzen bestätigen. Diese Verminderung war am ausgespro-

chensten, wenn zu dem Serum, nach dem DENYS'schen Vorgange, Leukocyten zugefügt wurden.

Allerdings muss ich bemerken, dass dem Plattenverfahren bei Organismen, die in Verbänden wachsen, wie die den Streptokokken, doch grosse Ungenauigkeiten anhaften. In Immunserum zeigen nämlich die Streptokokken besondere Neigung, grosse Verbände namentlich auch in Gestalt ganz langer Ketten zu bilden, — eine Eigentümlichkeit, die der Agglutination verwandt, hier als Ausdruck einer subparalytischen Beschaffenheit des Protoplasmas aufzufassen ist. Diese Bildung langer Ketten ist übrigens keine spezifische Leistung von Immunkörpern, sondern lässt sich auch durch manche Antiseptika in bestimmten Concentrationen unterhalb der entwickelungsaufhebenden produzieren. Am besten gelang mir das in Blut durch Zusatz von Ichtyol in einem Verhältniss von 1 : 500. Eine solche lange Kette bildet nun auf der Platte nur eine Kolonie, obwohl sie nach ihrer Gliederzahl vielleicht 100 oder noch mehr entstehen lassen könnte. Es ist ersichtlich, dass hierunter die Vergleichbarkeit der Resultate leidet. Ich habe mich später neben dem Plattenverfahren zur Feststellung der hier in Frage kommenden Wirkungen mit Vorteil der Blutkulturen bedient Das Blut wird, wie ich früher auseinandersetzte, durch die Vegetation virulenter Streptokokken in eine tiefpurpurrote Lösung gebracht. In den Masse nun, als bactericide Einflüsse in demselben zur Wirksamkeit kommen, werden die Blutveränderungen inhibiert, wodurch dann deutliche Farbennüancen, zwischen Purper- und Scharlachrot, die namentlich beim Bewegen der Röhrchen bemerkbar werden, eintreten. Da die Blutauflösung als eine toxische Leistung aufzufassen ist, die mit der Virulenz in Zusammenhang steht, so gewinnt man durch die Blutkultur nicht nur einen Massstab für die Vermehrungsenergie, sondern auch für die pathogene Leistungsfähigkeit. Durch Beobachtung der Blutveränderung gelang es mir ganz deutlich zu zeigen, dass der Grad der durch die Immunsera bewirkten Schwächung der Streptokokken sich nach der Höhe der Immunität des Thieres, von dem das Serum stammte, und nach der Virulenz des zur Prüfung benutzten Streptokokkus richtete. Folgende Versuche mögen dies illustrieren. Von Kaninchen 39, das erst 2 Einspritzungen abgetöteter Streptokokken erhalten hatte, wurden ca. 15 ccm Blut abgenommen und in der früher angegebenen Weise durch Zusatz von citronensaurem Natron flüssig erhalten. Das Blut wurde in 3 Röhrchen à 5 ccm verteilt und mit je 3 Ösen desselben Streptokokkus, mit dem das Thier vorbehandelt war, beimpft. Das Röhrchen *a* erhielt jedoch eine virulente Form des Streptokokkus

(tötliche Dosis für Kaninchen unter 0,01 ccm), das Röhrchen *b* eine mittelvirulente (2 ccm tötliche Dosis) und das Röhrchen *c* eine unvirulente Form desselben Streptokokkus. Nach 24stündigem Aufenthalt im Brütschrank zeigte Röhrchen *a* die gleiche Entwickelung und dasselbe Aussehen wie das Kontrollröhrchen auf normalem Blut, Röhrchen *b* zeigte annähernd das gleiche Wachsthumwie *a*, jedoch ohne deutliche Veränderung der roten Blutzellen, das Röhrchen *c* zeigte nur wenig Ketten und keine Blutveränderung. In den angelegten 3 Kontrollröhrchen auf normalem Blut war reichliches Wachsthum mit Auflösung der roten Blutzellen eingetreten. Nach 48 Stunden zeigte nur noch Röhrchen *c* einen Unterschied, der nach 12 Stunden auch hier undeutlich wurde.

Dass diese Unterschiede nicht in Eigentümlichkeiten des Nährbodens ihren Grund haben, sondern auf einer Veränderung der Streptokokken selbst beruhen, geht daraus hervor, dass sich dieselben Unterschiede produzieren lassen, wenn man das Immunserum in der Kälte auf die Streptokokken einwirken lässt und nach Verlauf von 12—24 Stunden von hier auf Röhrchen mit normalem Blute überimpft. Es zeigen sich dann, wenigstens für die nächsten 16—24 Stunden, im normalen Blute, das mit durch Immunserum veränderten Streptokokken beimpft war, dieselben Unterschiede wie vorhin, wo Immunblut mit nicht beeinflussten Streptokokken beimpft war.

Geht man nun weiter zu Prüfung des Blutes höher immunierter Thiere über, so zeigen hier auch die virulenteren Formen Beeinflussung. Immer jedoch muss man für diese Versuche darauf Bedacht nehmen, zur Prüfung nur denselben Streptokokkenstamm zu benutzen, mit dem man immunisiert hat.

Verdünnt man das Serum immunisierter Thiere mit Wasser oder Bouillon, wenn auch nur zur Hälfte, so werden die antibakteriellen Wirkungen desselben erheblich geschwächt. Darauf angelegte Kulturen unterscheiden sich nach 24stündigem Aufenthalt im Brütschrank, was Wachsthum und Virulenz anlangt, nicht von Kontrolkulturen. Aber auch im unverdünnten Serum ist die Wirkung eine zeitlich ziemlich eng begrenzte, in ihrer Dauer bestimmt durch die Höhe der Immunität des Thieres, von dem das Serum gewonnen war, sowie die Virulenz und Wachsthumenergie des eingeimpften Streptokokkus. Auch im unverdünnten Serum hat bei Aufenthalt im Brütschrank derselbe die schädigenden Wirkungen nach 24 Stunden meist schon völlig überwunden und davon abgeimpfte Kulturen unterscheiden sich in nichts mehr von Kontrolkulturen. Der Streptokokkus vermag sich also, nach einem

Stadium herabgesetzter Vitalität, wieder völlig zu erholen und seine frühere Energie wieder zu gewinnen.

Was wir somit in vitro von der Wirkung des Streptokokkenimmunserums feststellen können, unterscheidet sich nicht wesentlich von der eines schwachen Antiseptikums. Von den meisten antiseptischen Mitteln aber wissen wir, dass sie ihre Wirksamkeit der Fähigkeit verdanken, mit dem Bakterienprotoplasma Verbindungen einzugehen. Auch die Wirkung der in unseren Streptokokkenimmunserum enthaltenen Stoffe dürfte in dieser Weise die einfachste Erkl rung finden. Wir hätten dann in diesen baktericiden Körpern eigentlich Antitoxine vor uns, die aber nicht wie die Antitoxine der Diphtherie oder des Tetanus an freie lösliche Gifte herangehen, sondern an gewisse, mit dem Bakterienprotoplasma verbundene, Giftkomponenten.

Ob ausser diesen spezifisch baktericiden und in vitro nachweisbaren Substanzen sich noch andere, für die Immunität wichtige, im Serum der immunisierten Thiere vorfinden, ist noch nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Man könnte hier an antitoxische Stoffe gegenüber löslichen Giften denken. Hiervon wollte ja MARMOREK Andeutungen in seinem Serum gefunden haben. BORDET wieder denkt an eine Neutralisierung einer von den Streptokokken abgesonderten, auf die Leukocyten negativ chemotaktisch wirkenden, Substanz. Auch das würde ja auf eine Art Antitoxin hinauskommen. Die Annahme anderer als der baktericid wirkenden Substanzen würde allerdings absolut geboten sein, wenn sich die DENYS'sche Angabe als richtig erwiese, dass in dem Serum der mit Streptokokken immunisierten Pferde sich keine baktericiden Substanzen feststellen liessen und dasselbe gleichwohl wirksam wäre. DENYS sagt (12) : « Le sérum de cheval, ne possédant pas de substance bactéricide, ne parait donc pas pouvoir en communiquer au lapin, de sorte que son rôle microbicide semble devoir consister uniquement à mettre en jeu la phagocytose ».

Meine eigenen, allerdings nicht sehr zahlreichen Versuche, schienen dies jedoch nicht zu bestätigen. Bei der Prüfung der entwickelungshemmenden Wirkung des Pferdeserums kann nicht direkt wie bei der entsprechenden Prüfung des Kaninchenserums verfahren werden, da das normale Pferdeserum an sich schon entwickelungshemmende Wirkungen genüber Streptokokken besitzt. Ich habe deshalb das Pferdeimmunserum (Serum MARMOREK) in Mengen von 2,5 ccm auf 3 Ösen eines durch das Serum MARMOREK beeinflussbaren Streptokokkus (No. 4 der Tabelle 6—12 Stunden einwirken lassen, während in der gleichen Weise geimpfte

Röhrchen mit dem Serum von diphtherie- und tetanusimmunisierten Pferden zur Kontrole dienten. Nach dieser Zeit wurde auf Kaninchenblut überimpft. Die Streptokokken aus den Kontrollröhrchen entwickelten sich in normaler Weise, während die durch MARMOREK'serum beeinflussten über 12 Stunden im Wachsthum zurückblieben.

Erachtet man, was ich für berechtigt ansehe, die baktericiden Substanzen für ausreichend, um einem aktiv immunisierten Thiere Impfschutz zu verleihen, so wird man doch jedenfalls noch Kräfte in Betracht ziehen müssen, die für eine schnelle Zerstörung der im geschwächten Zustande befindlichen Streptokokken sorgen. Andernfalls können, wie wir gesehen haben, bei der zeitlich begrenzten Wirkung der baktericiden Stoffe, die Streptokokken sich wieder erholen und ihre frühere Energie wieder gewinnen. Da extracelluläre Auflösungserscheinungen, nach Art der unter dem Einfluss der Choleraantikörper sichtbaren, hier fehlen, anderseits eine reichliche Aufnahme der Streptokokken durch die Leukocyten sowohl extra wie intra corpus unter der Wirkung des Immunserums zu beobachten ist, so wird man in der Thätigkeit dieser Zellen ein zweites wichtiges Element der Abwehr zu suchen haben.

Wert der bis dahin hergestellten Sera als Präventiv- und Heilmittel.

Mit den von mir hergestellten Präparaten konnte ich bei Mäusen nur eine lebensverlängernde Wirkung erzielen und zwar dies auch nur bei gemischter Einspritzung, also wenn Serum und Impfmaterial zusammen injiciert wurde. Es wurden appliciert 0,5—0,75 ccm vermischt mit der einfach tötlichen Dosis. Die so behandelten Thiere überlebten die in 36—48 Stunden nach der Impfung eingehenden Kontrolthiere um 4—6 Tage. Die Resultate anderer Autoren bei Kaninchen sollen günstiger gewesen sein MARMOREK giebt an, dass 0,2 ccm seines Serums 18 Stunden vor der Infektion einem Kaninchen injiciert gegen die 10 fach tötliche Dosis, das ist $^{1}/_{1,000000}$ ccm schützte. Derartige Verdünnungen geben, wie PETRUSCHKY mit Recht betont, keine sicheren Resultate und können nicht zur Prüfung des Immunisierungswertes dienen. Bei Einführung grösserer Serummengen, als MARMOREK angiebt, scheint man jedoch immunisierende Wirkungen erzielen zu können. MERY (53) und COURMONT (10, 11) konnten Kaninchen durch präventive Einführung des Serums schützen, ebenso BORDET Meerschweinchen, wenn er ihnen 24 Stunden vorher 10 ccm injicierte. PETRUSCHKY dagegen fand das Serum ganz unwirksam auch gegen den MARMOREK'schen Streptokokkus. Darin herrscht jedoch allgemeine Übereinstimmung, dass bei den bisher erreichten Immunitäten ein

bestimmtes Serum nur gegen bestimmte Vertreter des Streptokokkus longus eine Wirksamkeit entfaltet. Man hat diesem Übelstande dadurch abzuhelfen gesucht, dass man die serumliefernden Thiere mit mehreren Streptokokkenformen immunisierte (Polystreptokokkenserum). Eine praktische Bedeutung ist diesen Versuchen jedoch nicht zuzuerkennen, da wir vor der Hand über die Unterschiede im pathogenen Verhalten bei den gegenüber einer bestimmten Immunität sich verschieden verhaltenden Streptokokken keineswegs unterrichtet sind.

Für die Verwertung des Serums am Menschen muss man sich weiter klar machen, dass die bisherigen Sera mit thierpathogenen Streptokokken hergestellt sind, die nach allen neueren Erfahrungen wahrscheinlich kaum menschenpathogen sind resp. durch die energische Thierpassage geworden sind. Dieser Umstand braucht jedoch a priori nicht als ungünstig für den Erfolg betrachtet zu werden. Sehen wir doch, dass die Einführung wenig virulenten Materiales häufig leichter Immunität schafft als die von hochvirulentem. Speziell muss man hier der KNORR'schen Erfahrungen gedenken, wonach gegen die hochvirulenten Kaninchenstreptokokken am besten mit den wenig virulenten Mäusestreptokokken immunisiert werden konnte.

Die praktischen Resultate sprechen allerdings bislang nicht sehr für die serumtherapeutische Behandlung der Streptokokkeninfektionen. Am ehesten möchte ich noch von der lokalen Applikation, wie sie DENYS vorschlägt, etwas erwarten. DENYS hatte Erfolge, wenn er das Serum in die Umgebung des Krankheitsherdes injicierte, also gerade so verfuhr, wie mit den üblichen Carbol- resp. Sublimatinjektionen. Vor diesen aber hat das Serum den grossen Vorzug, die Gewebe nicht zu schädigen. Es läge hier bei weiteren Bestätigung dieser Angaben ein spezifisches Antiseptikum von den Eigenschaften vor, welche wir für Desinfektionswirkungen im lebenden Gewebe für erstrebenswert halten müssen.

Marburg, April 1899.

Nr.	Dat. der Reinzüchtung	Bezeichnung	Herkunft	WACHSTHUM						Virulenz (tötliche Dosis)	BEMERKUNGEN
				in Fleischbouillon		auf Agar schräg	in Gelatinestich	auf Kartoffeln	auf flüssigem Kaninchenserum		
				makroscopisch	mikroscopisch						
1		K.	Von Hrn. Dr. Knorr erhalten; v. diesem aus puerperaler Sepsis gezüchtet	Feinflockig, leicht getrübt	Konglomerate locker verschlungener langer Ketten	Kleinste opake runde Kolonieen	Feine kugelige, dunkelgelbe Kolonieen längs des Impfstichs	Kein Wachsthum	Wie auf Bouillon	0,1 ccm tötliche Dosis für Kaninchen; leicht zu steigern	
2	Jan. 1896	D. I.	Diphtherische Pseudomembran	Einzelne grosse zähe Flocken	Kompakte Konglomerate, daneben einzelne Ketten	»	»	»	Wie auf Bouillon, doch sind die Flocken lockerer	0,3—0,5 ccm für Mause	
3	Febr. 1896	P. a.	Phlegmone am l. Oberarme mit nachfolgender Sepsis	Feinflockig, leicht getrübt	Längere und kürzere Ketten	»	»	»	Getrübt	0,01-0,03 ccm für Mäuse; 0,1 ccm für Kaninchen	
4	Nov. 1896	M. O.	Abcess am Vorderbeine eines Rindes	Diffus getrübt	Ketten von 8-10 Gliedern	Feinste tröpfchenartige glitzernde Kolonieen	»	»	»	0,75 ccm für Mäuse; es entstehen Abscesse, an denen die Thiere nach 10-14 Tagen eingehen	Wächst später mit flockigem Bodensatz und unter Bildung langer Ketten.
5	Jan. 1897	Mn.	Verunreinigung auf Meerschweinchenserum	Diffus getrübt	Diplokokken u. Ketten 3 und 4 Gliedern; grosses Korn	2 mm grauweise erhabene Kolonieen		Grauer pelzartiger Ueberzug	Diffuse Trübung; mikroscopisch Kokkenhauten und Ketten		Coaguliert energisch Milch; nicht färbbar nach GRAM.

Nr.	Dat. der Reinzuchtung	Bezeichnung	Herkunft	WACHSTHUM in Fleischbouillon makroscopisch	WACHSTHUM in Fleischbouillon mikroscopisch	WACHSTHUM auf Agar schräg	WACHSTHUM in Gelatinestich	WACHSTHUM auf Kartoffeln	WACHSTHUM auf flüssigem Kaninchenserum	Virulenz (tötliche Dosis)	BEMERKUNGEN
6	März 1897	Kr.	Schwere gangranöse Phlegmone des l. Beines mit folg. allg. Sepsis	Flockiger Bodensatz; Bouillon klar	Lockere Konvolute und einzelne Ketten	Wie K.	Wie K.	Kein Wachsthum	Trübung; mikroscopisch mittellange und kürzere Ketten	0,5 ccm für Kaninchen	
7	Aug. 1897	Pf. 34	Abscess bei einem Pferde	Zähflockiger Bodensatz; Bouillon klar	Kompakt. Haufen mit einzelnen kürzeren Ketten	Reichlicher, sonst wie K.	Wie K.	Feinster hauchartiger Ueberzug	Wie Kr.	Nicht virulent	
8	»	D. II.	Diphtherische Pseudomembran	Leicht getrübt	Kürzere und längere Ketten	Wie K.	Spärlich	Kein Wachsthum	Trübung	0,3—0,5 ccm für Mäuse; 1,0 ccm macht bei Kaninchen Erysipel	
9	»	D.III.	»	Krümeliger, spärlicher Bodensatz	Einzelne kompakte Haufen, daneben einzelne kürzere Ketten	Wie K.	Spärlich	»	Trübung		
10	»	Pf. 50	Verunreinigung auf Pferdeserum	Diffuse Trübung	Diplokokken und Ketten von 3, 4 Gliedern	2 mm breite, erhabene, anf. weissgraue, später orangefarb. Kolonieen	Nach 3 Tg. beginn. Verflüssigung, die später vollständig wird	Ueppiger, gelb- bis orangefarbener Ueberzug	Häufchen v. Kokken u. Ketten von 6–10 Gliedern	Unvirulent	Coaguliert Milch, nicht farbbar nach GRAM.

Nr.	Dat. der Reinzüchtung	Bezeichnung	Herkunft	WACHSTHUM						Virulenz (tötliche Dosis)	BEMERKUNGEN
				in Fleischbouillon		auf Agar schräg	in Gelatinestich	auf Kartoffeln	auf flüssigem Kaninchenserum		
				makroscopisch	mikroscopisch						
11	Sept. 1897	Pm.	Panaritium am rechten Zeigefinger	Spärliches Wachsthum, am 2 Tage sandartiger Bodensatz	Ketten mittlerer Länge, daneben viele Diplokokken	Spärliche feinste graue Kolonieen	Feinste Pünktchen längs des Impfstichs	Kein Wachsthum	Trübung; mikroscopisch Ketten mittlerer Länge	Unvirulent	
12	»	g. K.	Diphtherische Pseudomembran	Scholliger Bodensatz; Bouillon schon nach 24 Stund. klar	Kompakte Kokkenhaufen, daneben Diplokokken	Auf Agar u. erstarrtem Serum 1—2 mm breite, weiche, schmier. Kolon., später gelb pigmentiert		Feinster Ueberzug	Trübung; mikroscopisch Kokkenhäutchen u. kurze Ketten	Für Mäuse nicht pathogen; für Kaninchen 0,5—1,0 ccm; starke Lokalerschein., Tod nach 36 Stunden	Anfgs. giftig; 3—4 ccm des Kulturfiltrats töt. Kaninch. von 1000 Gr. Wird nach Thierpassage langkettig u. verliert allmähl. Virulenz und Giftigkeit.
13	Okt. 1897	A. R.	Abscess bei einem Rinde	Spärlicher flockig. u. krümelig. Bodensatz	Kürzere und längere Ketten	Wie K.	Wie K.	Kein Wachsthum	Trübung; Ketten mittlerer Länge	0,75 ccm für Mäuse	
14	Nov. 1897	S.	Herzblut eines an Sepsis gestorbenen Mannes	Feinflockiger reichlicher Bodensatz	Konvolute locker verschlungener Ketten	Wie K.	Wie K.	»	Wie auf Bouillon	0,01 ccm für Mäuse; 0,1—0,5 ccm für Kaninchen	
15	Jan. 1898	Ab.H.	Abscess am Halse	Leicht getrübt; am 2. Tage fast klar	Einzelne Ketten von geringer und mittlerer Länge	Wie K.	Ueppiger sonst wie K.	Spur Wachsthum	Wie auf Bouillon	0,5 ccm für Mäuse	

Nr.	Dat. der Reinzüchtung	Bezeichnung	Herkunft	WACHSTHUM: in Fleischbouillon, makroscopisch	WACHSTHUM: in Fleischbouillon, mikroscopisch	auf Agar schräg	in Gelatinestich	auf Kartoffeln	auf flüssigem Kaninchenserum	Virulenz (tötliche Dosis)	BEMERKUNGEN
16	Febr. 1898	Ab. K.	Phlegmone am Knie	Fein flockige Trübung, die beim Bewegen des Röhrchens diffus wird	Meist längere Ketten	Wie K.	Wie K.	Kein Wachsthum	Wie auf Bouillon	0,5 ccm für Kaninchen	
17	»	B. A.	Bauchdecken-abscess	Spärliches Wachsthum; krümeliger Bodensatz	Einzelne Kokkenhäufchen, daneben kürzere Ketten	Wie K.	Sehr spärliches Wachsthum	»	Ueppiger wie auf Bouillon	Unvirulent	
18	»	O. M.	Otitis media	Einzelne grosse Flocken	Konvolute vielfach verschlungener Ketten	Grössere 1 cm br., runde, grau durchscheinend. Kolonieen	Wie K.	Kein Wachsthum		0,1-0,3 ccm macht bei Mäus. gr. Abscesse, Tod nach 14 Tagen bis 3 Wochen	
19	»	K. 22	Herzblut eines spontan gestorbenen Kaninchens	Diffuse Trübung; später Hautbildung	Feine Diplokokken und Ketten von 4-6 Gliedern	1 mm grosse, graue, etwas schmierige Kolonieen	Grössere kugelige Kolonieen, nach unten an Stärke sehr abnehmend	Feinster hauchartiger Ueberzug	Trübung; mikroscopisch feinste Diplokokken	Für Mäuse und Kaninchen hochvirulent (0,001 ccm)	Bildet anf. Gift (5 ccm des Filtrates tötliche Dosis für Meerschweinchen und Kaninchen) später ungift., coagul. Milch, färbbar nach GRAM.
20	Mai 1898	E.	Gesichts-erysipel	Fein flockige leichte Trübung	Langere und kürzere Ketten	Fast 1 mm br. runde grau durchscheinend. Kolonieen	Wie K.	Kein Wachsthum	Wie auf Bouillon	0,2 ccm für Mäuse; macht nach Kritzelimpf. bei Kaninch. Errysipel	

Nr.	Dat. der Reinzüchtung	Bezeichnung	Herkunft	WACHSTHUM						Virulenz tötliche Dosis	BEMERKUNGEN
				in Fleischbouillon		auf Agar schräg	in Gelatinestich	auf Kartoffeln	auf flüssigem Kaninchenserum		
				makroscopisch	mikroscopisch						
21	Mai 1898	En.	**Herzklappe bei Endocarditis**	Die **ersten Tage diffuse** Trübung	**Einzelne längere und kürzere Ketten**	Spärlich; feinste Tröpfchen	Kein Wachsthum	Kein Wachsthum	Ueppiger, sonst wie auf Bouillon	Nach 5-10 ccm gehen die Thiere (Kaninch.) a. marast. Erscheinung. ein	
22	»	N.	Angina follicularis	Diffuse Trübung	Ketten von 4-6 Gliedern	Sehr spärlich	Kein deutliches Wachsthum	Kein Wachsthum	Trübung mikroscopisch längere Ketten	Unvirulent	Wird später durch Züchtung auf Druckbouillon u. Kaninchenserum langkettig und für Mäuse virulent.
23	Aug. 1898	G. I.	Eiter eines Gehirn-Abscesses	Flockiger Bodensatz	Längere verschlungene Ketten	Aehnlich wie K.	Wie K., Kolonieen etwas dunkler pigmentiert	»	Reichlicher, sonst wie auf Bouillon	3,0—5,0 ccm machen bei Kaninchen Infiltrate und Abscesse	
24	»	G. II.	»	Kein Wachstum		Kein Wachsthum	Kein Wachsthum	Kein Wachsthum	Diffuse Trübung; mikroscopisch feine Diplokokken	0,1—0,3 ccm für Mäuse	
25	Sept. 1899	T.	Verunreinigung einer Giftlösung	Diffuse Trübung	**Meist Diplokokken, daneben Ketten von 3, 4, 6 Gliedern**	**Grosse grau weisse Kolonieen mir weligem Rande**	Ueppiger, sonst wie K.	Kein Wachsthum		Unpathogen	Färbbar nach GRAM.

Litteratur.

1. ARONSOHN : *Ueber Antistreptokokkenheilserum.* Berliner klin. Wochenschrift, 1896, No. 32.
2. BABES : *Ueber pathogene Bakterien des Kindesalters.* Wiener med. Presse, 1887, No. 10.
3. BABES et PROCA : *Etude sur les streptocoques.* Annales de l'Institut de Pathologie et de Bactériologie de Bukarest, troisième année, Vol. IV, 1894, p. 489.
4. BEHRING : *Ueber Desinfection am lebenden Organismus.* Vortrag auf dem VII. internationalen Kongres für Hygiene und Demographie in London, 1891.
5. — — *Untersuchungsergebnisse betreffend den Streptokokkus longus.* Centralblatt für Bakteriologie. Bd XII, 1892, p. 192.
6. BINAGHI : *Ueber Streptokokkus capsulatus.* Dieselbe Zeitschrift, Bd. XXII, No. 10, 11.
7. BORDET : *Contribution à l'étude du sérum antistreptococcique.* Annales de l'Institut Pasteur, 1897, p 177.
8. BOUCHARD : *Examen des doctrines de l'inflammation.* La Semaine méd., 1891, p. 20.
9. BRUNNER : *Beiträge zur Aetiologie akuter Zellgewebsentzündungen.* Wiener klin. Wochenschrift, 1891, No. 20, 21.
10. COURMONT : Société de Biologie. La Semaine méd., 1897, p. 93.
11. — — Ebenda, p. 282.
12. DENYS : *Le sérum antistreptococcique.* Conférence faite le 15 mai 1896, au cercle médical de Louvain (van Lindhout), 1896.
13. DENYS et LECLEF : *Sur le mécanisme de l'immunité chez le lapin vacciné contre le streptocoque pyogène.* La Cellule, T. XI. 1895.
14 VON EISELSBERG : *Nachweis von Eiterkokken im Schweisse eines pyämischen.* Berliner klin. Wochenschrift, 1891, No. 23.
15. ESCHERICH : *Die Darmbakterien des Säuglings und ihre Beziehungen zur Physiologie der Verdauung.* Stuttgart (Ferd. Enke), 1886.
16. — — *Ueber spezifische Krankheitserreger der Säuglingsdiarrhöen.* Wiener klin. Wochenschrift, 1897, No. 42.
17. D'ESPINE et DE MARIGNAC : *Note sur une espèce particulière de streptocoque retiré du sang et d'un homme atteint de scarlatine.* Archives de Méd. expér., Vol. IV, 1892, p. 458.
18. ETIENNE : *Note sur les streptocoques décolorables par la méthode de Gram.* Arch. de Méd. expér. Bd. VII, No. 4, 1895.
19. FEHLEISEN : Verhandlungen der Würzburger phys. med. Gesellsch., 1891.
20. — — *Ueber Erysipele.* Deutsche Zeitschr. für Chirurgie, Bd. XVI, 1882.
21. — — *Die Aetiologie des Erysipels.* Berlin, 1883.
22. FESSLER : *Klinisch-experimentelle Studien über chirurgische Infektionskrankheiten.* München, 1891 (Wolf und Sohn).
23. FRIEDRICH : *Untersuchungen über Influenza.* Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte. Bd. VI, p. 254, 1891.
24. DE GIAXA E PANE : *Contributo alle cognizioni sulla immunizzazione dei conigli contro la infezione da streptococco.* Riforma med., anno 12, Vol. IV, p. 5, 1897.

25. GRAWITZ : *Beiträge zur Bakteriologie des Blutes nebst Bemerkungen über die durch Bakterienwirkungen bedingten Veränderungen der Blutmischung.* Charité-Annalen, Bd. XIX, 1892/93.

26. HIRSH : *Ein Fall von Streptokokken-Enteritis im Säuglingsalter.* Centralblatt für Bakteriologie, Bd. XXII, No. 14, 15, 1897.

27. HIRTZ et WIDAL : *Etude clinique et bactériologique sur l'érysipèle à répétition.* Bulletin méd., 1891, No. 101.

28. HOLST : *Neue Versuche mit Kettenkokken in menschlichen Krankheitsfällen.* Norsk Magazin for Lögevidens Kaben, Christiana, 1891, September—November.

29. HOMÉN : *De l'action du streptocoque et de ses toxines sur les nerfs, les ganglions spinaux et la moelle épinière.* Société de Biologie : Séance 23 mai 1896 : la Semaine méd., 1896, p. 211.

30. KIRCHNER : *Zur Lehre von der Identität des Streptokokkus pyogenes und Streptokokkus erysipelatis.* Centralblatt für Bakteriologie, Bd. XI, 1892.

31. KNORR : *Beitrag zur Lehre von der Identität des Streptokokkus pyogenes und des Streptokokkus erysipelatis.* Berliner klin. Wochenschrift, 1893, N. 29.

32. — — *Experimentelle Untersuchungen über den Streptokokkus longus.* Zeitschrift für Hygiene, Bd. XIII, 1893, p. 427.

33. KOCH und PETRUSCHKY : *Beobachtungen über Erysipelimpfungen am Menschen.* Zeitschrift für Hygiene, Bd. XXIII, p. 477, 1896.

34. KRÖNIG : *Ueber die Natur der Scheidenkeime, speziell über das Vorkommen anaerober Streptokokken im Scheidensekret Schwangerer.* Centralblatt für Gynäkologie, 1895, p. 405.

35. KRUSE und PANSINI : *Untersuchungen über den Diplokokkus pneumoniae und verwandte Streptokokken.* Zeitschrift für Hygiene, Bd. XI, p. 279.

36. KÜHNAST : *Zur Behandlung des Erysipels.* Centralblatt für Chirurgie, 1886, No. 9.

37. KURTH : *Ueber die Unterscheidung der Streptokokken und über das Vorkommen derselben, insbesondere des Streptokokkus conglomeratus, bei Scharlach.* Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte. Bd. VII, p. 389, 1892.

38. — — *Bakteriologische Untersuchungen bei der Maul und Klauenseuche.* Ebenda, Bd. VIII, p. 439, 1893.

39. — — *Ueber das Vorkommen von Streptokokken bei impetigo contagiosa.* Ebenda, Bd. VIII, 1893.

40. LAITINNEN : *Ueber Streptokokkentoxin und dessen Wirkung auf das Nervensystem.* Centralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie, 1896, p. 358.

41. LEMOINE : *Streptocoques de l'érysipèle influencés par le sérum de* MARMOREK. La Semaine méd., 1897, p 396.

42. LIBMAN : *Weitere Mitteilungen über die Streptokokken-Enteritis bei Säuglingen.* Centralblatt für Bakteriologie, Bd. XXII, No. 14, 15, p 376.

43. VON LINGELSHEIM : *Experimentelle Untersuchungen über kulturelle und pathogene Eigenschaften verschiedener Streptokokken und deren Verhalten zu chemischen Präparaten.* Zeitschrift für Hygiene, Bd. X, p. 331, 1891.

44. — — *Beiträge zur Streptokokkenfrage.* Zeitschrift für Hygiene, Bd. XII, 1892.

45. MANFREDI et TRAVERSA : *Sull' azione fisiologica e tossica dei prodotti di coltora dello streptococco dell' erisipela.* Giornale internaz. delle Scienze mediche, 1888.

46. MANNABERG : *Zur Aetiologie des Morbus Brightii.* Centralblatt für klinische Medizin. 1888, No. 30.

47. DE MARBAIX : *Etude sur la virulence des streptocoques.* La Cellule, VIII, 1892, fasc. 2.

48. MARMIER : *Sur la toxine charbonneuse.* Annales de l'Institut Pasteur, 1895, p. 532.

49. MARMOREK : *Le streptocoque et le sérum antistreptococcique.* Annales de l'Institut Pasteur, 1895, p. 593.

50. — — *Traitement de la scarlatine par le sérum antistreptococcique.* Ebenda, 1896, No. 1.

51. MAROT : *Sur un caractère différentiel d'un streptocoque de la bouche.* La Semaine méd., 1892, No. 35.

52. — — *Sur un streptocoque (Thèse).* Société d'éditions scientifiques, Paris, 1893.

53. MERY : Société de Biologie. La Semaine méd., 1897, p. 60.

54. OCHOTINE : *De l'influence de la paralysie vasomotrice sur l'évolution de l'inflammation produite par le streptocoque de l'erysipèle.* Archives de Méd. expér. T. IV. 1892, p. 245.

55. OGSTON : *Ueber Abscesse.* Archiv für klinische Chirurgie, 1880, Bd XXV.

56. — — *Report upon microorganism in surgical disease.* Brit. med. Journ., March 12, 1881, p. 369.

57. — — *Micrococcus poisoning.* Journal of Anatomie and Physiologie, normal and pathological, Bd. XVI, p. 562, 1882 u. Bd. XVII, p. 24, 1883.

58. PANE : *Sulla diagnosi differenziale fra lo streptococco dell' erisipela e lo streptococco piogeno.* Giornale dell' Associazione dei medici e naturalisti di Napoli, 1893, punta I.

59. — — *Ueber die Bedingungen, unter denen der Streptokokkus pyogenes die Nährgelatine verflüssigt.* Centralblatt für Bakteriologie. Bd. XVI, 1894, p. 228.

60. PASQUALE : *Vergleichende Untersuchungen über Streptokokken.* ZIEGLER's Beiträge zur pathologischen Anatomie. Bd. XII, p. 433, 1893.

61. PETRUSCHKY : *Untersuchungen über Infektion mit pyogenen Kokken.* Zeitschrift für Hygiene. Bd. XVII, p. 59 und Bd. XVIII, p. 413, 1894.

62. — — *Entscheidungsversuche zur Frage der Spezifität des Erysipelstreptokokkus.* Ebenda, Bd. XXIII, p. 142, 1896.

63. PGLEGER : *Beobachtungsstudien über die Verbreitungsweise des Erysipelas migrans.* LANGENBECK's Archiv, Bd. XIV, 1872.

64. POELS und NOLEN : Archiv für wissenschaftliche und praktische Thierheilkunde, 1887, p. 283.

65. RODET : *De la variabilité dans les microbes au point de vue morphologique et physiologique.* Paris (Baillière fils), 1895.

66. ROGER : *Modifications du sérum à la suite de l'érysipèle.* Comptes rendus de la Société de Biologie, 1890, No. 31.

67. — — *Sérum des animaux prédisposés.* La Semaine méd., 1092, No. 39.

68. — — *Contribution à l'étude expérimentale du streptocoque de l'érysipèle.* Revue de Médecine, t. XII, décembre 1892.

69. ROSENBACH : *Mikroorganismen bei den Wundinfektionskrankheiten des Menschen.* Wiesbaden. 1891.

70. ROSCHER : *Bluluntersuchungen bei septischem Fieber.* (Inaug.-Diss.), März 1894, Berlin.

71. SCHENK : *Ueber Streptokokkenserum und über Streptokokkentoxine.* Wiener klinische Wochenschrift, October 1897.

72. SCHÜTZ : Archiv für wissenschaftliche und praktische Thierheilkunde, 1887, p. 27 und 1889, p 456.

73. SEITZ : *Streptokokkus aggregatus*. Centralblatt für Bakteriologie, Bd. XX, p. 854.

74. SIEBER-SHOUMOFF : *Recherches sur les streptocoques pathogènes*. Archives des Sciences biologiques, publiées par l'Institut impérial de Méd. expér. à St Petersbourg, 1892, t. I.

75. STOLZ : *Ueber besondere Wachsthumsformen bei Pneumo- und Streptokokken*. Centralblatt für Bakteriologie. Bd. XXIV. No. 9, 1898.

76. VAN DE VELDE : *De la nécessité d'un sérum antistreptococcique polyvalent pour combattre les streptococcies chez le lapin*. Arch. de Méd. expér. et d'Anat. pathol., 1897, No. 4, p. 855.

77. WIDAL et BESANÇON : *Myélites infectieuses expérimentales par streptocoques*. Annales de l'Institut Pasteur, 1888, p. 104.

78. WÔLFLER : *Zur mechanischen Behandlung des Erysipels*. Centralblatt für Chirurgie, 1888, p. 418.

79. ZIEGLER'S : Beiträge zur pathol. Anatomie, Bd. XXV, I Heft 1899.

TRAVAUX DU LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE DE L'UNIVERSITÉ DE LIÉGE.

Quelques modifications des procédés applicables à l'étude des échanges nutritifs

PAR

HENRIJEAN et CORIN
professeur chargé de cours
à l'Université de Liége.

Depuis quelques années nous nous sommes appliqués à l'étude des variations des échanges nutritifs sous l'influence de différents facteurs pathologiques et thérapeutiques; les premiers résultats de ces recherches ont été publiés dans ces Archives il y a quelques années *(Recherches sur l'action physiologique et thérapeutique des iodures,* Arch. de Pharm., 1896, v. II). Depuis lors nous avons continué nos travaux dans cette direction, mais en modifiant peu à peu la technique employée. Les procédés que nous employons actuellement, tout en restant basés sur les principes que connaissent tous ceux qui s'occupent d'établir un bilan nutritif; se sont perfectionnés progressivement et s'ils ne sont pas arrivés encore à l'heure actuelle à un degré de précision idéale, ils sont devenus suffisamment pratiques pour que des observateurs, même peu habitués à ce genre d'opérations, puissent les exécuter, sans préparation bien longue. C'est avant tout pour ceux-là que nous avons réuni dans ce travail les résultats de notre expérience, persuadés que nous sommes de leur rendre service en leur facilitant les premiers pas dans cette voie un peu aride au début.

L'étude des variations des échanges nutritifs suppose en général un ou des animaux nourris de telle façon que la quantité d'azote absorbée se retrouve exactement dans les excreta, que l'animal conserve un poids à peu près invariable. Un animal ainsi préparé est en équilibre nutritif,

c'est-à-dire qu'en lui continuant la même alimentation, le poids ne se modifiera pas et la composition qualitative et quantitative des excreta restera la même.

Cette mise en équilibre n'est pas toujours facile à obtenir, ni à conserver. Au début de nos recherches nos études ont porté exclusivement sur des lapins et nous nous sommes bien trouvés alors du régime que HEYMANS (Arch. de Pharmacod., V. I, 1895) imposait à ces animaux (200 gr. de carottes et 50 gr. d'avoine). Ce régime suffit à la plupart des lapins; beaucoup d'entre eux même engraissent sous son influence, ce qui, évidemment, constitue un défaut résultant de l'uniformité du système. Mais quand on veut exécuter des recherches un peu plus précises, le lapin devient absolument insuffisant, en raison de son peu de poids, des erreurs qui résultent fatalement d'analyses qu'on ne peut jamais exécuter en double et surtout de la difficulté que l'on éprouve à trouver une ration alimentaire de composition très constante.

Pour obvier à ces inconvénients il faut s'adresser à des chiens et, autant que possible, à des chiens de grande taille. Ceux-ci ne présentent qu'un léger inconvénient : l'étude de leurs échanges respiratoires ne peut se pratiquer dans un appareil de maniement aussi commode que celui que nous décrirons dans la suite; mais nous verrons comment cette difficulté peut être assez facilement tournée.

Une étude de bilan nutritif doit toujours, naturellement, porter sur au moins deux animaux autant que possible de même race, de même taille et de même âge.

Les chiens choisis, il n'est pas possible de commencer directement les recherches. La plupart des chiens d'un certain âge sont, en effet, habitués à n'uriner qu'au grand air et, confinés dans un espace clos, ils conservent les urines dans la vessie pendant 24 et quelquefois pendant 48 heures. Ce n'est qu'au bout de quelques jours qu'ils perdent leurs habitudes de décence et qu'ils évacuent régulièrement tous les excreta une ou plusieurs fois par jour. Le premier jour on les laisse d'habitude à jeun, en ne leur fournissant qu'un peu d'eau, de façon à ce que le lendemain ils n'éprouvent aucune répugnance pour le régime modifié que nous allons leur imposer.

Ils sont, à cette fin, placés dans une cage en fer blanc, garnie vers le haut de toile métallique et dont le fond également en fer blanc s'incline, soit vers l'un des angles muni d'un tuyau d'écoulement, soit de tous côtés, vers le centre également muni d'un tuyau débouchant dans un vase en verre nettoyé soigneusement tous les jours.

Pour les très grands chiens cette cage métallique est remplacée par

une cage en briques à parois soigneusement cimentées et à fond incliné vers l'un des angles. Dans l'un et dans l'autre cas, au-dessus de ce fond, existent deux toiles métalliques superposées à 3 ou 4 centimètres de distance. L'inférieure est à mailles très fines; la supérieure à mailles beaucoup plus larges est destinée à laisser passer les selles. Tous les matins, à la même heure, le garçon de laboratoire recueille et pèse les selles, et mesure les urines en ajoutant à celles-ci les eaux provenant du lavage à l'eau distillée du fond de la cage. Le vase qui recueille les urines est lavé avec un peu de solution de formaline, de manière à ce que la putréfaction des urines soit réduite à un minimum.

Nous verrons tantôt comment sont traitées les urines et les selles au point de vue de l'analyse.

Pour le moment, décrivons le régime que nous imposons aux chiens en expérience.

Il se compose exclusivement de lait et de pain. Quand, au bout de quelques jours, nous constatons que les animaux conservent sensiblement le même poids, que la ration fournie leur suffit, nous commençons la période d'expérimentation. Si nous avons remarqué que 100 gr. de pain et 150 gr. de lait leur suffisent, nous achetons du coup une quantité de pain et de lait pouvant suffire à l'alimentation pendant 20 ou 30 jours. Le pain, dont nous n'utilisons que la mie, est divisé du coup en autant de rations de 100 grammes qu'il est nécessaire, quelques rations étant réservées pour la recherche et le dosage de la graisse, des matières azotées et hydrocarbonées. Le lait est de même distribué en rations dont quelques unes sont immédiatement analysées; les autres, celles qui sont destinées à l'alimentation sont introduites dans des flacons Soxhlet et stérilisées 3 fois à l'étuve.

L'analyse de l'azote du pain se fait par la méthode de Kjeldahl modifiée comme il sera dit plus loin. La graisse est dosée à l'extracteur de Soxhlet. Pour la fécule, un échantillon de pain est additionné d'acide chlorhydrique à 2 °/₀, chauffé à 120° pendant une heure. Au bout de ce temps toute la fécule est transformée en glucose. La liqueur est clarifiée par l'acétate de plomb, filtrée, le filtre lavé à plusieurs reprises à l'eau bouillante. Toutes les liqueurs réunies sont alors examinées au polarimètre.

Le dosage de l'azote du lait s'exécute également par le procédé de Kjeldahl. Celui de la graisse se fait à l'aide de la méthode très suffisamment précise de l'acidobutyrométrie (Gerber). Nous avons tout à fait abandonné le lactobutyromètre de Marchand qui donne des résultats fort inconstants et l'extraction à l'appareil de Soxhlet qui

demande en tous cas plus de temps que l'acidobutyrométrie. Quant au sucre du lait nous le dosons aussi par polarisation après avoir précipité l'albumine et la graisse par la soude et le sulfate de cuivre (Procédé de RITTHAUSEN).

Dès le premier jour nous limitons les selles par du charbon de bois ou, ce qui est plus facilement accepté par les animaux et ce qui ne change guère les résultats, par de la confiture de myrtilles. Les urines sont analysées dès le lendemain du jour où le régime a commencé. Pour les selles, nous commençons à les recueillir à partir du moment où la coloration des myrtilles apparaît et nous les réunissons toutes jusqu'au moment où le facteur pathologique ou thérapeutique que nous voulons étudier va exercer son influence. Inutile d'ajouter qu'à ce moment aussi nous limitons de nouveau les selles. L'ensemble des fèces ainsi recueillies est desséché à poids constant à 110° après addition d'un peu d'acide sulfurique dilué.

Les urines elles mêmes sont chaque jour examinées au point de vue de la quantité (réserve faite des 50 c.c. d'eau qui servent à laver le fond de la cage), de la réaction, de la densité et soumises à une analyse quantitative portant sur les matières azotées, les chlorures et les phosphates. Nous avons aussi essayé d'y doser le carbone par le procédé de MEISSINGER (oxydation par un mélange de bichromate et d'acide sulfurique); les premiers résultats ont été peu encourageants, ce qui provenait de la décomposition des chlorures et de la fixation du chlore sur la soude des tubes de LIEBIG. Dans une première série de recherches nous avons tenté de retenir le chlore par une solution de nitrate d'argent dans l'acide sulfurique; plus tard nous avons essayé de retrancher du poids des tubes de LIEBIG, l'augmentation qui, d'après la quantité de chlore contenu dans les urines, devait résulter de la fixation de ce chlore par les tubes de LIEBIG. Finalement nous nous sommes arrêtés au procédé suivant : Avant l'expérience une quantité déterminée de la soude employée est versée dans une solution étendue de chlorure de baryum. Tout le carbonate de soude est ainsi transformé en carbonate de baryum; celui-ci est recueilli sur un filtre suédois à teneur de cendres connu, lavé, desséché, calciné puis repris par de l'acide chlorhydrique. Le chlorure de baryum formé est évaporé à siccité puis calciné, repris par de l'eau distillée. Dans la liqueur on dose le chlore par le nitrate d'argent. Le chlorure de baryum peut évidemment dans la première solution être remplacé par du nitrate de baryum. Cet ensemble d'opérations permet d'évaluer par comparaison la quantité de carbonate de sodium existant dans la soude des tubes de

Liebig. Après oxydation des urines (5 c.c.) on dose dans ces tubes le carbonate de la même façon. Il est évident que la différence entre les deux résultats donne la quantité totale de CO_2 dégagée par les 5 c.c. d'urine. Un procédé analogue permettra de doser le carbone dans les selles sans préparation spéciale de ces dernières. Nous ajoutons d'ailleurs que ces évaluations nous ont jusqu'à présent rendu peu de services, mais qu'elles peuvent devenir fort utiles, indispensable mêmes, dans un bilan nutritif complet. Il serait facile évidemment de distinguer dans le CO_2 total des urines la part qui revient au carbone organique et celle qui est propre aux carbonates alcalins.

Le dosage du chlore dans les urines se fait à l'aide d'une solution titrée de nitrate d'argent en employant le chromate de potassium comme indicateur; rarement nous avons préalablement recours à la calcination des urines. Il en est de même pour les phosphates que nous titrons avec le nitrate d'urane et le ferrocyanure de potassium comme indicateur.

Pour le dosage, infiniment plus important à notre point de vue, des matières azotées, nous titrons l'azote total, l'urée total, et l'ensemble des corps alloxuriques, quelquefois l'acide urique par les procédés suivants qui sont bien connus de tous les opérateurs, mais que nous avons légèrement modifiés.

Dosage de l'azote total. — 10 c.c. d'urine sont additionnés de 10 c.c. d'acide sulfurique et chauffés à feu nu, pendant plusieurs heures, en évitant l'ébullition du mélange. Vers la fin nous ne voyons aucun inconvénient à ajouter un cristal de permanganate de potassium qui hâte la décoloration. Celle-ci obtenue, le ballon est mis à refroidir puis est étendu d'une quantité d'eau suffisante pour faire 50 c.c.; 25 c.c. du mélange sont additionés d'acide rosolique ou de phénolphtaléine (de préférence cette dernière); on ajoute alors peu à peu, coulant hors d'une burette graduée, de la lessive de soude à 30 °/₀, le ballon contenant le mélange se trouvant d'ailleurs plongé dans l'eau froide; dès que le contenu de ce ballon est alcalin on y ajoute quelques gouttes d'acide sulfurique à 10 °/₀. Sur les 25 c.c. restants, on laisse couler une quantité de soude inférieure de 0,2 c.c. à celle qui à été nécessaire pour neutraliser la première portion. On est certain de cette façon de ne pas perdre d'ammoniaque, bien que les différences existant à ce point de vue entre les deux échantillons soient le plus souvent négligeables.

Au lieu de doser l'ammoniaque par le procédé ordinaire, c'est-à-dire d'ajouter de la soude en excès, de distiller et de recueillir sur une solution titrée d'acide sulfurique, nous avons trouvé plus simple d'attaquer

le sulfate ammonique ainsi obtenu par l'hypobromite et de mesurer l'azote dégagé. Ce procédé, qui a d'ailleurs déjà été décrit par d'autres auteurs, nous a donné des résultats au moins aussi satisfaisants que celui qui consiste à doser l'ammoniaque et au cours duquel il y a bien plus de chance de faire des pertes de ce corps.

Un simple appareil de DUPRÉ dans lequel ou remplace le tube uréométrique par une burette graduée ordinaire, donne en c.c. la quantité d'azote contenue dans 5 c.c. d'urine. Si l'on veut conserver le tube uréométrique et se contenter d'ailleurs de résultats plus approximatifs il suffira de multiplier par 28/60 les résultats obtenus pour avoir le poids de l'azote total contenu dans 100 c.c. d'urine.

Le même appareil est utilisable pour le dosage de l'urée. Voici comment nous procédons pour cette dernière : 10 c.c. d'urine sont additionées d'une solution saturée d'acide phosphothungstique contenant 10 °/₀ d'acide chlorhydrique, jusqu'à ce que cet acide ne donne plus de précipité. Supposons, par exemple, que 10 c.c. de la liqueur aient été nécessaires: le mélange est filtré; d'habitude les premières parties passent troubles; on les rejette sur le filtre jusqu'à ce que le filtrat soit absolument clair. Dans la liqueur obtenue ou prélève 10 c.c. que l'on soumet directement à l'analyse dans l'appareil de DUPRÉ. Il est inutile ici de passer par l'oxydation à l'appareil de KJELDAHL, l'urée étant, dans ces conditions, intégralement transformée par l'hypobromite. C'est en somme à très peu près, le procédé de PFLÜGER et BLEIBTREU, tel que l'a modifié GUMLICH (Ztschft. f. physiol. Chemie, Bd. 17, p. 10).

Pour le dosage de l'acide urique, nous avons utilisé couramment le procédé de LUDWIG SALKOWSKI, avec cette différence cependant que, au lieu de peser l'acide urique, nous dosions son azote par le procéde de KJELDAHL modifié. C'est en somme la marche qu'a suivie longtemps avant nous CAMERER (PFLÜGER's Archiv. Bd. 27 et 28).

Dans l'immense majorité des cas cependant, ce qu'il importe de connaître, c'est moins la proportion de l'acide urique que la quantité totale des corps alloxuriques (acide urique et bases alloxuriques réunis).

Pour arriver à ce chiffre nous avons utilisé deux procédés qui nous semblent également bons, si l'on réfléchit qu'ils s'adressent toujours à des quantités d'urine trop faibles pour que l'on puisse utiliser les procédés de LUDWIG SALKOWSKI et de KRÜGER et WULFF.

Le premier consiste à précipiter 10 c.c. d'urine par une solution de nitrate d'argent en excès. On obtient ainsi la précipitation des chlorures, des phosphates et des corps alloxuriques. Supposons que 10 c.c. de la

solution aient été nécessaires pour obtenir ce résultat. Nous filtrons, au besoin en rejetant sur le filtre les premières portions troubles du filtrat. Nous prélevons 16 c.c. de ce dernier ce qui correspond à 8 c.c. d'urine et nous y ajoutons 8 c.c. d'une solution concentrée de chlorure sodique en sorte que tout le nitrate d'argent en excès soit précipité. On filtre avec les mêmes précautions que précédemment et l'on prélève 15 c.c. de la liqueur, correspondant à 5 c.c. d'urine.

Dans ces 15 c.c. on dose l'azote total soit par le procédé de KJELDAHL modifié comme il a été dit plus haut, soit directement par oxydation à l'aide de l'hypobromite. Ce dernier n'ayant à réagir qu'avec des corps facilement oxydables (urée, ammoniaque, créatinine), le procédé à l'hypobromite donne des résultats tout aussi exacts que celui qui consiste à oxyder préalablement la liqueur par l'acide sulfurique.

La méthode que nous venons d'indiquer est, en somme, le dosage de tout l'azote de l'urine, moins les corps alloxuriques. Nous insistons spécialement sur la nécessité qu'il y a de débarasser l'urine du nitrate d'argent en excès, quel que soit le procédé que l'on emploie ultérieurement.

Le même résultat s'obtiendrait en traitant l'urine en ébullition par le bisulfite de soude et le sulfate de cuivre avec un peu de chlorure de baryum et en dosant l'azote de la liqueur filtrée, au lieu de doser l'azote du précipité ainsi que cela se fait dans le procédé de KRÜGER et WULFF; mais nous n'avons pas, jusqu'à présent, une expérience suffisante de cette méthode pour pouvoir la préconiser. Elle présente cependant sur celle que nous venons de décrire et que nous employons plus couramment, l'incontestable avantage d'être plus économique.

Les procédés que nous signalons pour le dosage des corps alloxuriques sont, à notre avis, à préférer à ceux beaucoup plus compliqués qui consistent à doser directement ces corps. Ces derniers exigent, en effet, une quantité d'urine beaucoup plus considérable ; les utiliser avec les faibles proportions d'urine que l'on pourrait y appliquer est pratiquement impossible.

Le dosage de l'ammoniaque, pour autant que celui-ci est nécessaire, se pratique par la méthode de SCHLOESING (addition de lait de chaux à l'urine, fixation de l'ammoniaque produite par de l'acide sulfurique titré).

Les différents procédés que nous venons d'indiquer permettent de doser l'azote total, l'azote uréique, l'azote total moins l'azote alloxurique, l'azote ammoniacal et, éventuellement, l'azote de l'acide urique. On peut donc par de simples soustractions évaluer avec une approximation très suffisante les diverses formes sous lesquelles s'élimine l'azote urinaire. Les

procédés que nous avons utilisés ici pour doser les sulfates, les sels de calcium, de potassium et de sodium des urines, l'azote et les différents sels des fèces ne différant pas des procédés habituellement employés, nous ne les signalerons pas dans ce travail.

Pour que l'étude des échanges nutritifs soit complète, il est de toute nécessité de rechercher l'intensité des combustions respiratoires. Nous avons, dans nos recherches sur les iodures, signalé les appareils que nous employions dans ce but chez l'homme et chez les animaux.

Pour l'homme nous nous bornons actuellement à l'usage de l'appareil de ZUNTZ. Evaluation de l'air expiré par un compteur ; dosage de l'acide carbonique et de l'oxygène dans cet air par les burettes de HEMPEL. (PFLÜGER's Archiv. Bd. XXXVIII.)

Pour les animaux, nous continuons à nous servir de l'appareil de GEPPERT (Zeitschr. f. klin. Med., Bl. XX), que nous avons déjà décrit dans notre précédent travail, avec quelques modifications portant surtout sur l'oxygénographe.

Pour le dosage de l'acide carbonique nous avons cependant cru devoir adopter deux procédés nouveaux que nous utilisons tour à tour et qui nous semblent constituer des simplifications très appréciables.

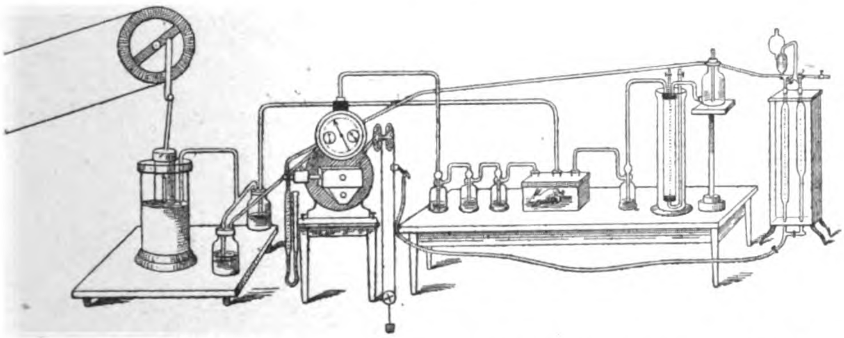
Dans le premier nous dosons le carbonate de soude dans la soude des flacons laveurs avant et après l'experience par le chlorure de baryum, ainsi que nous l'avons dit à propos du dosage du carbone dans les urines. Ce procédé, comme tous ceux qui consistent à doser l'acide carbonique à la fin de l'expérience, est cependant passible d'un reproche. Si l'on est suffisamment renseigné à tout moment sur la marche de l'absorption de l'oxygène par l'animal, on ignore, au contraire, jusqu'à la fin de l'opération comment se fait l'élimination de l'acide carbonique. Cela peut ne pas être indifférent si l'expérience doit, comme c'est souvent le cas, se prolonger pendant quelques heures.

Pour obvier à cet inconvénient nous avons imaginé le dispositif suivant :

Dans l'appareil de GEPPERT, entre la valvule de MÜLLER de la pompe à mercure et le récipient où se trouve l'animal, se trouve intercalé un appareil de ZUNTZ complet. Cet appareil est ainsi disposé qu'il aspire tout l'air qui a passé sur l'animal et le relance ensuite, par l'intermédiaire de la pompe à mercure sur les flacons laveurs. Comme on le sait, une portion de l'air ainsi aspiré est introduite dans une burette de 100 c.c. et de là passe sur de la potasse puis sur du phosphore qui permettent d'y doser l'acide carbonique et l'oxygène; cette opération peut se faire toutes les

10 ou même toutes les 5 minutes si l'on supprime l'analyse de l'oxygène par le phosphore, analyse que l'expérience démontre être absolument superflue.

Connaissant la quantité d'air qui a passé sur l'animal en un temps donné et la teneur de cet air en acide carbonique, nous savons, évidemment, combien l'animal a produit d'acide carbonique pendant cette période. En additionnant les diverses quantités produites pendant toute l'expérience, nous obtenons un résultat global que nous pouvons contrôler par l'analyse de la soude des flacons laveurs. Ce dispositif est représenté schématiquement dans la figure ci-dessous.



Quand il s'agit de plus grands animaux et que, comme c'est le cas dans les recherches sur les échanges nutritifs, on désire éviter la trachéotomie, nous utilisons l'appareil de Zuntz tel que cet auteur l'a décrit pour l'homme. Mais nous adoptons au museau du chien une muselière fermant hermétiquement telle que la fabrique Verdin de Paris. Avouons cependant que les résultats fournis sont, jusqu'à présent, peu satisfaisants. Nous étudions en ce moment un autre procédé qui, appliqué toujours à l'appareil de Zuntz, semble donner de meilleurs résultats. Nous nous réservons de le décrire plus tard.

Signalons encore, avant de terminer cet exposé, la façon dont nous nous y prenons pour avoir des résultats comparables, lorsque, au cours de nos recherches, sous l'influence d'un agent pathologique ou médicamenteux, l'animal en expérience vient à ne plus manger complètement sa ration ou ne le mange plus du tout. Jusqu'à présent, le meilleur moyen, quand on se heurtait à une difficulté de ce genre, semblait de faire les études sur des animaux en état d'inanition, les uns restant à l'abri du nouveau facteur, les autres y étant soumis. Mais pour des recherches qui doivent durer quelque temps (fièvre typhoïde, infections expérimentales) ce procédé n'est guère pratique.

Nous préférons faire suivre au chien témoin un régime alimentaire absolument semblable à celui que suit l'animal en expérience. Supposons qu'aujourd'hui ce dernier ait absorbé 50 gr. de pain et 50 gr. de lait de moins que d'habitude, le lendemain nous retrancherons cette quantité de la ration du chien temoin. Nos recherches peuvent ainsi se prolonger beaucoup plus, les résultats restant toujours comparables.

Tels sont les procédés que nous appliquons actuellement à l'étude des échanges nutritifs chez les animaux. Les simplifications qu'ils apportent dans cette étude nous ont paru assez importantes pour que nous les communiquions à ceux qui s'en occupent.

Liége, avril 1899.

Travail du Laboratoire de la Clinique médicale de l'Université de Lyon.

Note sur les effets produits par l'injection intraveineuse chez le chien de suc de levure

PAR

R. LÉPINE et F. MARTZ.

M. Roussy (1) a fait connaître il y a quelques années que l'injection intraveineuse d'eau de macération de levure est suivie d'un accès de fièvre. Si, dit-il, on fait macérer pendant quelques heures un pain de levure dans une quantité d'eau distillée suffisante pour obtenir une pâte demi-fluide, et si on filtre, le liquide qui s'écoule, injecté à la dose de 5 à 10 c.c. dans les veines d'un chien, produit un accès de fièvre bien caractérisé. — Cette eau de macération ne possède, comme on sait, aucun pouvoir glycolytique appréciable. Au contraire, si on prépare un *suc* de levure, par le procédé qu'a indiqué Buchner (2), c'est-à-dire en la broyant avec du sable et en soumettant le mélange à une forte pression, au moyen d'une presse hydraulique puissante, le suc qu'on obtient dédouble le glucose en alcool et en acide carbonique.

Le pouvoir glycolytique de ce suc est, en réalité, assez faible. Pour Buchner, dont la manière de voir a été généralement acceptée, il est dû à la présence, dans ce suc, de la diastase depuis longtemps soupçonnée

(1) Roussy : Mémoires de l'Académie de Médecine, tome XXXVII, p. 10.

(2) Les six communications de Buchner, parues jusque ce jour, ont été insérées dans les *Berichte* de la Société de Chimie de Berlin. Elles sont traduites dans le *Journal de Pharmacie et de Chimie*.

dans la levure, notamment par CL. BERNARD et BERTHELOT. Pour certains chimistes, au contraire, l'existence de cette diastase (qui, dans la nomenclature de DUCLAUX, doit s'appeler *alcoolase*) ne serait pas encore rigoureusement démontrée, et l'action glycolytique du suc obtenu par le procédé de BUCHNER s'expliquerait par la persistance d'action du protoplasme de la cellule (1).

Quoiqu'il en soit, il était intéressant d'étudier les effets sur l'économie animale de ce suc, de composition d'ailleurs assez complexe (2). Pour cela, nous l'avons injecté, en quantité variable, dans les veines de chiens sains et aussi de chiens rendus diabétiques par l'ablation du pancréas.

Première Série. — Chiens sains.

PREMIÈRE EXPÉRIENCE.

Chienne N° 881, vieille. Poids : 21,600 gr.

Le 29 novembre, à 8 heures, on prend du sang dans le carotide :

Sucre (°/oo) 1,18 gr.

Puis on fait pénétrer dans la jugulaire 50 c.c. de suc de levure (2,3 par kil.) mélangé à 60 c.c. d'eau salée. Aucun trouble immédiat. Température du rectum : 38°2.

Une demi heure après, sucre du sang : 2,3 gr.
2 heures après l'injection. T.R. : 39°3.
3 » » » T.R. : 40°5.

L'animal a vomi et a eu de la diarrhée.

5 heures après l'injection, il est mourant; oppression; T.R. : 41°3; sucre de sang : 0,62 gr.

On remarquera dans l'expérience précédente, l'hyperglycémie vraiment énorme qui a été constatée une demi heure après l'infusion intraveineuse.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE.

Chien N° 918. Poids : 17,500 gr.

Le 11 mars on prend du sang dans la carotide et on injecte rapidement dans la jugulaire 15 c.c. (près de 1 c.c. par kilogr.) de suc de levure préparé la veille et qui a séjourné 15 heures dans la glacière.

TEMPS (à partir de l'injection)	TEMPÉRATURE	SUCRE DU SANG ARTÉRIEL
5 minutes	38,4	1,18
1/4 d'heure	37,8	1,61
1 1/4 heure	38,5	1,11
3 heures	39,6	
5 heures	40,7	0,58
7 heures	40	0,64
9 heures	39,6	

(1) Voir ABELES : Centralbl. f. d. med. Wiss., 1899, n° 11.

(2) WRÓBLEWSKI : Centralblatt für Physiologie, tome XII, 7 janv. 1899.

Environ quatre heures après l'injection l'animal a eu des vomissements de glaires striées de sang; pas de diarrhée. Deux heures plus tard (six heures après l'injection) il paraissait revenu à la santé; le cœur n'était pas rapide.

Le lendemain, poids : 16,800 gr., l'animal ne mange pas; il en est de même les jours suivants; il perd rapidement du poids. Le 16, son poids est seulement de 14,500 gr. et il meurt ayant perdu 17 % de son poids primitif. Comme un chien, surtout un chien vieux supporte une perte de poids plus considérable, on ne peut mettre sa mort uniquement sur le compte de l'inanition.

TROISIÈME ET QUATRIÈME EXPÉRIENCES.

Chien No 906, vieux. Poids : 25 kgr.

Le 3 février, à 1 heure, on prend du sang artériel : sucre (‰) 0,94 et on injecte dans la jugulaire 5 c.c. (0,2 c.c. par kgr.) de suc de levure qui vient d'être pressée.

Temps (à partir de l'injection)	Température	Sucre du sang artériel
1/2 heure	38	1,20
2 heures	38,3	
3 heures	39,6	0,98
4 heures	39,6	

Aucun autre symptôme.

Le lendemain matin, poids : 24,200 gr., à 8 heures 38°9. A ce moment, on injecte dans la jugulaire 30 c.c. (1,2 c.c. par kgr.) de suc de levure conservé depuis hier dans la glace.

Temps (à partir de l'injection)	Température	Sucre du sang artériel
1 heure	39,3	
2 heures	39,7	0,70
3 heures	40,1	
5 heures	39,8	
7 heures	39	

A 9 heures, l'animal a vomi un peu de bile; deux heures plus tard, le cœur était rapide, la respiration ample.

Les effets des deux injections faites chez cet animal ont été, comme on voit, assez différents; la seconde a été suivie d'une forte élévation de la température et (déjà deux heures après l'injection) d'*hypoglycémie*, qui a fait défaut la veille.

Ces différences s'expliquent, du reste, par le fait que la dose injectée le deuxième jour a été six fois plus forte que la veille.

CINQUIÈME EXPÉRIENCE.

Chien No 885. Poids : 20 kgr.

Le 5 décembre à 8 1/2 heures, on prend du sang carotidien :

Sucre (‰) 1,26 gr.

Puis on injecte dans la jugulaire 30 c.c. de suc de levure, ce qui fait 1,5 par kgr.

TEMPS (à partir de l'injection)	TEMPÉRATURE	SUCRE DU SANG ARTÉRIEL	URINE (par h. en c.c.)	URÉE (par h. en gr.)
1/2 heure		1		
1 1/2 heure	39.5			
2 1/2 heures	40.4	0,92	20	1,2
4 1/2 heures	40,7	0,78	15	1
7 1/2 heures	40,5	0,86	25	1,3

Les jours suivants l'animal est bien portant.

A noter dans cette dernière expérience le défaut d'hyperglycémie, qui existe dans toutes les expériences précédentes où la prise de sang a été faite peu après l'infusion. Ici elle a manqué, bien que le sang ait été examiné, au bout d'une demi heure seulement. Ainsi, exceptionnellement au moins, l'hyperglycémie peut faire défaut, bien que la dose de suc de levure injectée ait été assez forte (1,5 par kgr.).

On remarquera aussi qu'il n'y a pas eu chez ce chien de diurèse sensible. Elle a été, au contraire, évidente dans les heures qui ont suivi la deuxième heure, chez le chien suivant qui, lui aussi, ne présente après l'injection, à aucun degré, de l'hyperglycémie.

SIXIÈME EXPÉRIENCE.

Chienne N° 917. Poids : 20 kgr.

Le 10 mars, à 1 heure, on injecte dans la jugulaire 10 c.c. (0,5 par kgr.) de suc de levure très frais. — Aucun symptôme immédiat.

Avant l'injection on a pris 20 grammes de sang dans la carotide et après l'injection on a fait trois prises semblables pour doser le sucre.

TEMPS	TEMPÉRATURE	SUCRE DU SANG ARTÉRIEL	URINE (par h. en c.c.)	URÉE (par h. en gr.)
Avant l'injection	39	1,12	14	0,44
1/4 d'heure après l'injection	39.6	0,86		
1 1/2 heure » »	40.3	1.02	12	0.35
2 1/2 heures » »	41.1	0.90	30	0,66
3 1/2 heures » »	40,8		25	0.75
5 heures » »	40.6		30	1.05

Ainsi, élévation de la température ayant eu son fastigium deux heures après l'injection; hypoglycémie un quart d'heure après; nouvelle hypoglycémie deux heures plus tard, paraissant coïncider avec le maximum de la température. A partir de ce moment, diurèse sensible, avec augmentation de l'excrétion de l'urée.

Dans l'expérience suivante on remarquera l'hypoglycémie quatre heures et demie après l'injection d'une dose d'ailleurs *très faible*.

SEPTIÈME EXPÉRIENCE.

Chien N° 905. Poids : 17 kgr.

Le 1 février, à 8 1/2 heures, 38°5. A ce moment on lui injecte dans une veine de la patte 5 c.c. (moins de 0,3 par kgr.) de suc de levure pressée hier et conservée dans la glace. Aucun symptôme immédiat ; le cœur, qui était lent, conserve le même rythme.

Temps (à partir de l'injection)	Température	Sucre du sang artériel
1/2 heure	39,7	
1 1/2 heure	39,8	
2 1/2 heures	40,2	
4 1/2 heures	40,5	0,80
5 1/2 heures	38,7	
6 1/2 heures	38,5	
7 1/2 heures	38,5	

En résumé, le suc de levure préparé par le procédé de Buchner paraît, le plus souvent très toxique s'il est injecté dans les veines d'un chien à une dose supérieure à 2 c.c. par kgr. A la dose d'un demi c.c. par kgr., s'il est bien frais, il ne paraît pas toxique. En tout cas il produit, le plus souvent, une hyperglycémie très transitoire. Celle-ci est bientôt suivie d'une hypoglycémie progressive qui dure plusieurs heures et qui, jusqu'à un certain point, est en raison inverse de l'élévation de la température.

Voyons maintenant, par comparaison, les effets de l'injection d'eau de macération de levure :

HUITIÈME EXPÉRIENCE.

Chienne N° 917 (ayant servie à la sixième expérience). Poids : 19 kgr., très bien portante.

Le 16 mars, température 38°6 ; à 8 heures précise, on infuse dans la jugulaire 270 c.c. (13 c.c. par kgr.) d'eau de macération d'un pain de levure, ayant filtré cette nuit, à travers un double filtre de papier, dans la glacière. Pendant l'infusion, qui se fait en quelques minutes, on observe un renforcement, puis un affaiblissement du cœur. A 9 1/2 heures, l'animal est très oppressé et a de la diarrhée ; ces symptômes persistent toute la journée ; à 4 1/2 heures l'oppression augmente et devient extrême.

Temps (à partir de l'injection)	Température	Sucre du sang artériel
A la fin	38,3	1,38
5 minutes	38,7	1,84
10 minutes	39,1	1,96
1/2 heure	39,4	
1 heure	40,4	1,60
1 1/2 heures	40,5	
2 heures	40,6	
2 1/2 heures	41	1,08
3 heures	40,8	
5 heures	41,6	0,74
7 heures	41,1	
9 heures	40,8	0,12

Lors de la dernière saignée le sang artériel est *aussi noir* que le sang veineux l'est d'ordinaire. Avec cet état asphyxique du sang coexiste une hypoglycémie d'autant plus extraordinaire que l'on sait depuis les travaux du prof. DASTRE que le sang est généralement hyperglycémique dans l'asphyxie. Le paradoxe s'explique par la longue durée de l'asphyxie et de la fièvre chez cet animal, qui ont, vraisemblablement, épuisé ses réserves.

L'urination chez cet animal est non moins intéressante :

Temps (à partir de l'injection)	Urine — Quantité (par heure)	Urée (°/oo)	Urée (par heure)
Pendant la 1e heure	4	25	0,10
» 2e heure	8	6,25	0,05
» 3e heure	12	25	0,30
» 4e et la 5e heure	65	17,50	1,13
» 6e et la 7e heure	15	22,50	0,45
» 8e et la 9e heure	9	20	0,18

Ainsi, il y a eu une anurie relative pendant les deux premières heures, suivie plus tard d'une véritable *crise* polyurique, puisqu'entre la troisième et la cinquième heure après l'injection, l'animal a uriné 130 c.c. (65 c.c. par heure). On notera enfin que, d'une manière générale, la teneur de l'urine en urée a baissé à partir de l'injection, surtout entre la première et la seconde heure après l'injection.

En somme, les effets de l'eau de macération ont été fort intenses. Il est vrai que la quantité injectée a été fort considérable, relativement à la quantité de suc de levure injectée dans les expériences précédentes.

En effet, un pain de levure de 250 gr. ne nous donne guère que la moitié de son poids de suc(1), soit 125 c.c. Quand nous injectons 2 c.c. par kilogramme, ces 2 c.c. équivalent à 4 gr. de levure : au contraire 100 c.c. de notre eau de macération équivalent à environ 66 gr. de levure. En conséquence, les 13 c.c. par kgr. que nous avons injectés dans la précédente expérience équivalaient à 8,5 gr. de levure.

Ainsi nous avons tué un chien en neuf heures avec un poids d'eau de macération double environ de celui du suc de levure injecté chez le chien de la première expérience, qui a succombé en 6 heures avec une température de 41°3.

Les deux expériences suivantes montrent que, filtrée au filtre Chamberland, l'eau de macération de levure ne perd pas sa toxicité ; malheu-

(1) BUCHNER en obtient davantage, mais il a à sa disposition une presse hydraulique plus puissante que la nôtre.

reusement nous ne pouvons pas dire exactement à quelle quantité de levure correspondent 100 c.c. de l'eau de macération filtrée. Ces expériences ne sont donc pas comparables aux précédentes.

NEUVIÈME EXPÉRIENCE.

Chien n° 659. Poids : 15,600 gr.

Le 8 juillet, à 8 heures, on infuse dans la jugulaire 690 c.c. d'eau de macération de levure filtrée au filtre Chamberland (44 c.c. par kgr.).

		Sucre du sang artériel
9 heures	40°8	
10 heures	44°7	1,65
11 heures	42°1	Il se tient debout, mais est très oppressé.
1 heure	On le trouve mort.	

L'autopsie n'a rien montré de particulier.

DIXIÈME EXPÉRIENCE.

Chien N° 657. Poids : 12,800 gr.

Le 2 juillet, à 8 heures, injection de 550 c.c. d'eau de macération de levure filtrée au filtre Chamberland (près de 44 c.c par kgr.).

9 h. 39°4. — 10 h. 40°. — 11 h. 41°. — 1 h. 40°5. — 2 h. 39°6. — 3 h. 39°2. — 4 h. 39°.

L'animal a eu de la diarrhée sanguinolente. A 1 h. le sucre de sang = 1,80 gr.

Pas d'albuminurie; pas de diurèse, plutôt tendance à l'anurie.

Ce chien a survécu, mais sa vie a été fort menacée; on notera la diarrhée sanglante et la diminution de la sécrétion urinaire.

Deuxième Série. — Chiens rendus diabétiques par l'ablation du pancréas.

ONZIÈME EXPÉRIENCE.

Chien N° 835 (même chien que celui de la cinquième expérience).

Le 8 décembre, poids : 18,200 gr., on lui enlève le pancréas.

Le 9 » poids : 17,800 gr.

A 8 heures : sucre du sang carotidien °/₀₀, 3,87 gr. ; puis, aussitôt on lui injecte 30 gr. de suc de levure dans la jugulaire (1,6 gr. par kgr.) ; oppression ; la température de 39,1 tombe à 38,8.

	Température	Sucre du sang artériel
1/2 heure plus tard	39,5	3,42
10 heures	40,8	3,74
11 heures	40,3	
1 heure	40,3	4,72
4 heures. L'animal est mourant	40	7,14

Voici maintenant le tableau de l'urine pendant la durée de l'expérience :

	Urine			
	Quantité (par heure).	Urée (°/oo).	Sucre (°/oo).	Sucre (par heure).
De 8 h. m. à 5 h. s.	(?)	92,25	0	
De 5 h. s. à 8 h. m.	14	77,51	91	1,27
De 8 h. m. à 4 h. s.	10	62,24	23	0,23

On remarquera l'augmentation de l'hyperglycémie deux heures après l'injection alors que baisse la température. L'hyperglycémie est énorme à 4 heures. Elle est d'autant plus remarquable qu'à ce moment l'animal était mourant. Malgré cette hyperglycémie insolite, la glycosurie a notablement diminué. Mais cette diminution étant la règle à cette période chez les chiens inanitiés(1) ne saurait être considérée comme un effet de la levure.

DOUZIÈME EXPÉRIENCE.

Chien N° 1884. Poids : 19 kgr.

Le 1er décembre, à 8 heures, on enlève le pancréas.

2 décembre, poids : 18,200 gr. — A 8 3/4 heures : sucre du sang carotidien, 4,26 gr. Puis on injecte dans la jugulaire 30 gr. de suc de levure (environ 1,5 gr. par kgr.).

10 heures : sucre de sang carotidien : 4,35 gr. ; température : 41°,2.

11 heures : diarrhée ; température : 41°,3.

1 heure : sucre du sang carotidien : 4,24 gr. ; température : 39°,3.

4 heures : sucre du sang carotidien : 4,41 gr., température : 38°,8.

Voici le tableau de l'urine pendant la durée de l'expérience :

	Urine			
	Quantité (par heure).	Urée (°/oo).	Sucre (°/oo).	Sucre (par heure).
Le 1er déc. jusque 5 h. s.	8 c.c.	75	0	
De 5 h. s. à 7 h. m.	12 7 »	46,25	55,5	0,7
De 7 h. à 8 h.	15 »	45	71	1,2
De 8 h. à 1 h.	4 »	12,5	15	0,06
De 1 h. à 4 h.	7,5 »	10	12	0,09

On voit que le suc de levure a diminué très sensiblement la quantité d'urée et la proportion de sucre dans l'urine.

TREIZIÈME EXPÉRIENCE.

Chien N° 890, *amaigri*. Poids : 12 kgr.

Le 16 décembre, on lui enlève le pancréas.

Le 17, poids : 11 kgr. A 7 3/4 heures, on prend du sang dans la carotide.

Sucre °/oo : 4,15.

Puis on injecte dans la jugulaire 34 gr. de suc de levure, mélangé à 150 c.c. d'eau

(1) Voir LÉPINE : C. R. de l'Acad. des Sciences, 1895, 30 septembre.

salée, ce qui fait près de 3 gr. par kgr. — Pas de modifications notables du cœur, mais il y a de l'oppression passagère, avec grands mouvements respiratoires. L'effet immédiat de l'injection est un abaissement de la température qui est tombée de 37°7 à 37° ; puis, 10 minutes plus tard, à 36°5.

A 8 1/4 heures : sucre du sang, 4,52.

8 1/2 heures : 36°6.

8 h. 40 36°2.

8 h. 50 36°1.

9 heures : il est mourant; sucre du sang, 4,07.

Hydrate de carbone du foie : 2 gr. par kgr.

Depuis le matin jusqu'à la mort l'animal a émis 50 c.c. d'urine renfermant, *pour cette quantité,* 2 gr. d'urée et 1,3 gr. de sucre, c'est-à-dire une très petite quantité d'urée et de sucre. Ce fait, avec les précédents, montre que le suc de levure diminue l'urination pendant les premières heures qui suivent son injection dans le sang. C'est par ce mécanisme que, chez les chiens diabétiques, il peut augmenter l'hyperglycémie.

Lyon, avril 1899.

Arbeiten aus dem Pharmakol. Institut der Universität zu Budapest.
(Prof. Á. von Bókay.)

Ueber die Resorption des Ichthyols durch die Haut.

Ein Beitrag zur Physiologie der Hautresorption.

von

Dr Cornelius BECK und Dr Béla v. FENYVESSY.

Seit dem Jahre 1883, als Unna uns zum ersten Male mit dem *Ichthyol* bekannt machte und die guten Dienste hervorhob, welche dieses Präparat in der Dermatotherapie zu leisten vermag, hat dieses Mittel eine immer wachsende Verbreitung gefunden, und zwar nicht nur bei Behandlung der Hautkrankheiten, sondern bei den verschiedensten Erkrankungen im Allgemeinen. Es giebt kaum einen Zweig der Medizin, in welchem man mit Ichthyol keine Versuche angestellt hätte, mit mehr oder weniger Erfolg und wenn auch die Resultate den Erwartungen nicht immer entsprachen, ist das Ichthyol doch für manches Spezialfach ein allgemein gebrauchtes, ja fast unentbehrliches Mittel geworden. Namentlich fand es, ausser in der Dermatologie, in der Gynaecologie eine ausserordentlich ausgebreitete Verwendung, seit dem Freund(1) über die Versuchsresultate der Strassburger Klinik berichtet, und besonders die schmerzstillende sowie die resorptionsbefördernde Wirkung des Ichthyols betont hatte.

Weiterhin findet das Ichthyol auch in der Behandlung der männlichen Gonorrhoe und der Nebenhodenentzündung Verwendung; auch in der Augenheilkunde, Zahnheilkunde und Laryngologie wird es benützt. Selbst an solchen Mittheilungen mangelt es nicht in der Literatur, in welchen

vertrauenswürdige Autoren über gute Resultate berichten, die sie bei Lungentuberculose, Blutarmuth, cachectischen Erkrankungen etc. nach interner Anwendung des Ichthyols beobachtet haben.

Diese vielseitige und verbreitete Verwerthung des Ichthyols war auch die Triebfeder jener regen Laboratoriumsforschungen, welche die physikalischen und chemischen Eigenschaften, die activen Prinzipien des Ichthyols, und seine Wirkung auf den Stoffwechsel festzustellen bestrebt waren. Nachdem theils durch die Klinik, theils durch Experimente festgestellt wurde, in welcher Weise das Ichthyol auf die Haut wirkt, in welcher Weise es ihre normalen oder pathologisch veränderten Gewebselemente beeinflusst (reducierende Wirkung, Gefässcontraction in verdünnter Lösung), schien es wünschenswerth, zur Erklärung des immer mehr und mehr um sich greifenden innern Gebrauches festzustellen, wie das Ichthyol auf die innern Organe und auf den Stoffwechsel einwirkt, um, auf Grund dessen die Indicationen der innerlichen Verwendung mit grösserer Sicherheit aufstellen zu können. Auf diese Weise konnten wir erfahren, dass das Ichthyol ein gutes Darmdesinficiens ist, und es den Stoffwechsel insofern beeinflusst, als es eine geringe Eiweissretention bewirkt. Da aber das Ichthyol ihre ausgebreiteteste Verwendung auch heute noch im Gebiete der Dermatologie findet, erschien es zweckmässig, diejenigen Versuche, welche sich auf das Verhalten des Ichthyols gegenüber der Haut beziehen, in eine Richtung zu lenken, in welcher sich die bisherigen Untersuchungen nicht bewegt hatten. Diese unsere Experimente sollten uns einerseits dazu befähigen, über die Einwirkungsweise des Ichthyols auf die Haut Schlüsse ziehen zu können, andererseits war es uns darum zu thun, durch sie zur Aufklärung der Resorptionsfähigkeit der Haut — eines, heute noch dunklen Kapitels der Hautphysiologie — einen Beitrag liefern zu können. Während wir dieses doppelte Ziel vor Augen hatten, hat besonders das zweite, weitaus wichtigere, unsere Aufmerksamkeit gefesselt; so, dass wir uns jetzt, bei der Veröffentlichung unserer Versuchsresultate blos darauf beschränken wollen, über unsere diesbezüglichen Erfahrungen, zu berichten: nämlich, ob das Ichthyol durch die unversehrte Haut resorbiert werden könne, oder nicht.

Die Frage, ob die normale Haut die mit ihr in Berührung gebrachten Flüssigkeiten, sowie verschiedene, in Flüssigkeiten gelöste, oder in Salben incorporierte Substanzen — meist allgemein benützte Heilmittel — in solchem Grade aufzusaugen imstande ist, dass dieselben in den Secreten nachweisbar wären, ist experimentell schon vielfach in Angriff genommen worden. Schon eine einfache Aufzählung der diesbezüglichen Arbeiten

würde die Grenzen unserer Arbeit überschreiten. Wir begnügen uns deshalb die verschiedenen Ansichten kurz zu skizzieren.

Die meisten Handbücher der Physiologie nehmen an, indem sie sich auf Röhrig's (2) grundlegende Arbeit stützen, dass Flüssigkeiten, sowie die in ihnen gelösten Substanzen nur unter gewissen Umständen von der normalen Haut aufgenommen werden. Und zwar :

1) Wenn die betreffenden Flüssigkeiten zu verdunsten im Stande sind, da die Haut für Dämpfe und gazförmige Substanzen durchgängig ist. Bei dieser Gelegenheit kann auch ein Theil des in der Flüssigkeit gelösten Mittels, mechanisch durch die Dämpfe mitgerissen, in die Haut dringen.

2) Wenn in der Flüssigkeit solche Substanzen gelöst sind, welche die Hornschicht der Haut zerstören, oder wenigstens eine Continuitätsstörung hervorzurufen imstande sind. Dies sind die s. n. keratolytischen Mittel.

3) Wenn die Flüssigkeit fein verstaubt unter hohem Drucke auf die Haut gelangt.

Auch bei den mit Salben und Oelen angestellten Experimenten kam Röhrig zu ähnlichen Resultaten. Es gelang ihm nachzuweisen, dass auch die in diese Vehikel incorporierten Mittel nur dann durch die Haut aufgenommen werden, wenn sie entweder flüchtig sind (z. B. das Jod) oder corrosive Eigenschaft besitzen (Sublimat).

Aber auch seit dem im Jahre 1876 erschienenen Röhrig'schen Buche haben die Autoren nicht aufgehört, die Frage der Resorptionsfähigkeit der Haut immer wieder von Neuem zu bearbeiten, theils mit den alten, theils mit Hülfe vervollständigter Methoden. Und während manche mit den obigen übereinstimmende Resultate erlangt haben [Valentin (3), Peters (4), Ritter (5), Manassein (6) etc.], fanden andere, dass die Haut selbst für flüchtige Körper, [Du Mesnel (7)] ja sogar für Keratolytica [Fubini et Pierini (8)] undurchdringlich sei, andere wieder, dass sogar das reine Vaselin [Sobieransky (9)] oder Lanolin (Liebreich) durch die normale Haut aufgenommen werden. Wie ersichtlich, ist die Frage, auch heute noch nicht erledigt, weshalb jeder Versuch, der geeignet erscheint, zur Aufklärung derselben einen, wenn auch nur geringen Beitrag zu liefern, gerechtfertigt erscheint.

Auf Grund theoretischer Erwägungen schien das Ichthyol infolge seiner physikalischen und chemischen Eigenschaften zur Ausführung unserer geplanten Versuche, zum Studium der Resorptionsfähigkeit der Haut, besonders geeignet. Die negativen Resultate, zu welchen die

überwiegende Mehrzahl der mit wässerigen Lösungen oder Salben angestellten Versuche führte, sind aus der Structur der Haut selbst, aus dem verschiedenen Säftereichthum ihrer einzelnen Schichten leicht erklärbar. Es liegt doch auf der Hand, dass wässerige Lösungen die fettreiche Hornschicht nicht durchdringen können, wenn nur die Lösung keine die Hornschicht zerstörenden, keratolytischen Substanzen enthält. Andererseits ist es klar, dass fettige oder oelige Substanzen zwar durch die Hornschicht aufgenommen werden können, jedoch wird ihre Resorption auf Hindernisse stossen, sobald sie die Grenze der Stachelzellenschicht erreicht haben, weil das Fett sich mit der serösen Flüssigkeit der Lymphwege in der Stachelschicht nicht mischen kann. Mann kann sich ja täglich davon überzeugen, dass, während die Salben und Pflaster auf der mit normaler Hornschicht versehenen Haut gut kleben, dieselben nur schwer auf der ihrer Hornschicht entblössten Haut zu verstreichen sind; sie kleben nur mangelhaft, weil das Serum der saftreichen Epithelien sozusagen eine isolierende Schicht bildet. Grade umgekehrt steht es mit den wässerigen Lösungen : diese werden eben durch die, ihrer Hornschicht beraubten Haut gierig aufgesogen. Wenn die in Salben incorporierten Mittel von der hornschichtfreien Epidermis aus doch eher in den Saftstrom gelangen, als aus der mit normaler Hornschicht versehenen Haut, so liegt das nicht an der rascheren Resorption der Salben, sondern an dem Umstande, dass die Flüssigkeit der Malpighi'schen Schicht das betreffende Mittel — insofern es in Serum löslich ist — aus der mit ihr in Berührung gekommenen Salbe herauszulösen imstande ist. Eine solche Substanz aber, welche in Wasser wie in Fett gleich gut löslich ist, die neben diesen Eigenschaften die Hornschicht der Epidermis nicht laediert — wenigstens nicht in beträchtlicher Weise — wird ebenso durch die von Fett durchtränkte Hornschicht, als auch durch die saftreiche Stachelschicht und von da aus in die Saftbahnen des Organismus freie Bahn vorfinden. Ein mit solchen Eigenschaften ausgestattetes Mittel besitzen wir im Ichthyol. Inwieweit sich die Richtigkeit unserer den Ausgangspunkt bildenden Hypothese bestätigt hat, wird aus den folgenden Versuchsresultaten hervorgehen.

Wir haben unsere Versuche an Hunden angestellt. In Folge der structurellen Differenzen, welche zwischen der Haut dieser Thiere und der menschlichen Haut besteht, können wir natürlicherweise unsere Ergebnisse blos mit Vorbehalt auf den Menschen übertragen, doch glauben wir uns berechtigt für den Fall, dass unsere Resultate die

Richtigkeit unserer Hypothese bestätigen, auch bezüglich der menschlichen Haut gewisse Schlüsse ziehen zu dürfen. Die Hornschicht der Haut vom Hunde ist ja ebenso, wie diejenige des Menschen, von Fett durchtränkt, während die MALPIGHI'sche Schicht bei beiden reich an seröser Flüssigkeit ist. Nur werden unsere Versuche nicht entscheiden können, ob die dicht stehenden stark entwickelten Haarfollikel die Resorption zu beschleunigen oder zu verhindern vermögen.

Die Anordnung unserr Experimente war dieselbe, wie sie bei Stoffwechseluntersuchungen im Allgemeinen zu sein pflegt. In Folge der von BAUMANN und SCHOTTEN festgestellten chemischen Zusammensetzung des Ichthyols, müssten wir unsere Aufmerksamkeit in erster Linie der Bestimmung des im Urin ausgeschiedenen Schwefels zuwenden, da, bei dem grossen Schwefelgehalte des Ichthyols — 15,27 % — dieser Bestandtheil der allein geeignete Indicator der Ichthyolresorption zu sein schien. Doch dürften wir nicht ausser Acht lassen, dass das Ichthyol vielleicht auch den Stoffwechsel zu beeinflussen im Stande wäre, wie wir dies schon oben erwähnt, und es ZUELZER (10) und HELMERS (11) thatsächlich bewiesen haben; und weil der Schwefel unter physiologischen Verhältnissen, ebenso wie der Stickstoff, im Urin als ein Produkt des Eiweisszerfalles erscheint, hatten wir nicht das Recht aus der Schwefelzunahme allein auf die Resorption des Ichthyols durch die Haut zu schliessen. Es war ja nicht absolut ausgeschlossen, — wenn auch die von ZUELZER und HELMERS an Menschen angestellten Versuche gegen die Wahrscheinlichkeit dieser Annahme sprachen — dass das Ichthyol eine Steigerung des Eiweisszerfalles verursachen könnte und eine eventuelle Mehrausscheidung des Schwefels blos auf letztere zu beziehen wäre. Eben deshalb war es zur Kontrolle nöthig auch die Menge des ausgeschiedenen Stickstoffes zu bestimmen, und bei Beurtheilung unserer Ergebnisse nicht nur die absoluten Werthe der Schwefel-und Stickstoffausscheidung, sondern auch deren Verhältniss zu einander heranzuziehen. Wir waren gar nicht bestrebt, irgend einen anderen Bestandtheil des Ichthyols als Indicator seiner Resorption zu finden, und es kann uns desshalb, — wie wir glauben, — kein Vorwurf gemacht werden. Der Nachweis der im Ichthyol enthaltenen aetherischen Oele stösst heutzutage noch, wo wir weder ihre Zusammensetzung, noch irgend eine specifische Reaction für sie kennen, auf unüberwindliche Hindernisse. Ausserdem wissen wir ja, dass die Resorption der aetherischen Oele von beiweitem nicht die Aufsaugung des Ichthyols als solchen beweisen würde, weil ja die Fähigkeit jener, die Haut zu durchdringen, bekannt ist. Ebenso wenig kennen wir den

Farbstoff des Ichthyols, der übrigens im Organismus sicher mancherlei Veränderungen unterworfen ist. Unter solchen Verhältnissen konnten wir uns nur auf die Veränderungen in der Schwefelausscheidung verlassen.

Vor Beginn unserer Versuche trachteten wir, unsere Versuchsthiere in Stickstoffgleichgewicht zu bringen. Die Menge der zu diesem Zweck dienenden Nahrung wurde von Fall zu Fall, entsprechend dem Gewichte des Hundes, festgestellt, und je nach Bedürfniss gesteigert oder herabgesetzt, bis das Thier keine besondere Gewichtsveränderung mehr aufwies. Erst die darauffolgenden, der Ichthyolanwendung unmittelbar vorhergehenden Tage wurden als Normalperiode betrachtet. Wir verglichen sodann die Durchschnittswerthe der während dieser Zeit im Urin ausgeschiedenen Stickstoff- und Schwefelmengen, sowie deren Verhältniss zu einander, mit den Durchschnittswerthen der nachfolgenden Ichthyolperiode. Aber auch den täglichen Ausscheidungen wendeten wir unsere Aufmerksamkeit zu, welche uns sehr oft dort, wo die Durchschnittwerthe kein genügend klares Bild lieferten über die Verhältnisse der Ausscheidung aufklärten. Der Schwefel, sowie der Stickstoff wurde jedesmal aus einem Theil der 24stündigen Urinmenge bestimmt. Der Urin wurde in einer unter dem Hundebehälter aufgestellten Schüssel gesammelt, und täglich mittelst Katheter abgegrenzt. Der Stickstoff wurde nach KJELDAHL bestimmt, der Schwefel, in Form von $BaSO_4$, gewogen, woraus die entsprechende SO_3 Quantität ausgerechnet wurde. In jedem Falle wurde die Menge der Schwefelsäure d. h. der oxydierte Schweffel und die jenige Schwefelmenge, welche in organischen Substanzen als « nicht oxydierter Schwefel » im Urin ausgeschieden wird, separat bestimmt. Wir hofften nämlich aus dem Verhältniss der beiden Schwefelmengen darüber Aufschluss zu erhalten, in welcher Form der Schwefel des eventuell durch die Haut resorbierten Ichthyols zur Ausscheidung gelange. Die Ichthyolperiode dauerte ein bis zwei Tage, während welcher Zeit eine grössere Hautfläche des Hundes mit Ammon. sulfoichthyolicum beschmiert wurde, die wir dann mit Guttaperchapapier, Mullbinde und Zinkgelatine bedeckten, um zu verhüten, dass durch Verdampfen gewisser Theile des Ichthyols dieselben in die Luftwege gelängen, oder dass durch Ablecken die per os aufgenommenen Ichthyolmengen auf die Zuverlässigkeit unserer Versuchsergebnisse störend wirken. Am Ende der Ichthyolperiode, wurden — mit Ausnahme der ersten Versuchsreihe — das noch auf der Haut haftende eingetrocknete Ichthyol abgewaschen, worauf dann die mehrtägige Nachperiode folgte, während welcher Zeit die Harnanalysen fortgesetzt wurden.

VERSUCHSRESULTATE.

I. Versuchsreihe.

Sehen wir vor Allem die Ergebnisse unserer Schwefelbestimmungen, welche uns in Bezug auf die Ichthyolresorption am meisten interessieren. Nach denselben ist die durchschnittliche Tagesausscheidung des Gesammtschwefels während der zweitägigen Ichthyolperiode um 0,458 gr. grösser als diejenige der Normalperiode und um 0,226 gr. grösser, als die der Nachperiode. Die Schwefelausscheidung weist also während der Ichthyolperiode eine Steigerung auf, deren Bedeutung erst dann recht zu erwägen ist, wenn wir in Betracht ziehen, dass die Stickstoffausscheidung während der Ichthyolperiode nicht erhöht, ja sogar noch etwas niedriger erscheint als während der Normalperiode. *Die Mehrausscheidung des Gesammtschwefels kann also keiner andern Ursache zugeschrieben werden, als der Ichthyolaufsaugung,* da der Eiweisszerfall ja eher eine geringe Einschränkung, als Zunahme aufweist. Während in der Normalperiode der Gesammtschwefel 15 % der Stickstoffausscheidung darstellt, erhöht sich diese Zahl in der Ichthyolperiode, infolge der Zunahme der Schwefelausscheidung, auf 19,6 %.

Wenn wir nun nicht die Durchschnittszahlen, sondern die Ausscheidungswerte der einzelnen Tage berücksichtigen, so erfahren wir, dass die Gesammtschwefelmenge gleich am ersten Ichthyoltage eine beträchtliche Steigerung aufweist, welche am nachfolgenden Tage noch etwas wächst, um in der darauffolgenden Nachperiode langsam und gleichmässig abzunehmen; doch sinkt die Gesammtschwefelmenge selbst am dritten Tage der Nachperiode noch nicht auf die Durchschnittszahl der Normalperiode. Dieses langsame Sinken in der Schwefelausscheidung bewirkt es auch, dass die Verhältniszahl zwischen Gesammtschwefel (als SO_3) und Stickstoffausscheidung am dritten Tage der Nachperiode noch immer nicht ihre Norm erreicht hat; sie stellt sich immer noch auf 17,2 % gegenüber 15 %. Dieses langsame Sinken wird wahrscheinlich durch den Umstand bewirkt, dass nach Abnahme des Ichthyolverbandes, die Ichthyolkrusten, welche hie und da auf der Haut des Hundes haften geblieben sind, in dieser unserer Versuchsreihe nicht abgewaschen wurden, und so zu einer ständigen langsamen Ichthyolresorption Gelegenheit boten. Bezüglich des Verhältnisses zwischen oxydiertem und nicht oxydiertem Schwefel, scheinen die Resultate dieser unserer ersten Versuchsreihe dafür zu sprechen, dass in der durch die Ichthyolresorption bedingten Zunahme der Schwefelausscheidung beide in gleichen Masse theilnehmen. Während der Ichthyolperiode wachsen beide im gleichem Verhältnisse, und nehmen in der Nachperiode im gleichen Masse ab.

Bei der Beurtheilung unserer Ergebnisse, dürfen wir die Anmerkung vom 6ten Januar nicht ausser Acht lassen. Derselben zufolge entstand unter Einwirkung des Ichthyols an 2—3 linsengrossen Hautpartien eine oberflächliche, kaum nässende Dermatitis. Wir müssen uns diesbezüglich in dem Sinne äussern, dass wir diesen kleinen laedirten Hautstellen keine Rolle bei der Aufsaugung des Ichthyols zuschreiben können, und zwar aus folgenden Ursachen :

1) Es ist kaum denkbar, dass an diesen wenigen, trotz der Dermatitis mit Hornschicht bedeckten und kaum nässenden Hautstellen, die Aufsaugung des Ichthyols so lebhaft gewesen wäre, dass dies die im Harne nachweisbare Ichthyolmenge erklären könnte.

2) Wenn wir auch annehmen, dass die Resorption an diesen Stellen lebhafter vor sich ging, als an den unverletzt gebliebenen Hautstellen, so kann diese Steigerung doch keines Falls dem Ichthyol gut geschrieben werden, weil die Haut an den Tagen der Ichthyolperiode — wie wir uns überzeugt haben — ein ganz normales, unversehrtes Aussehen bot, soweit dies mit unbewaffnetem Auge zu beurtheilen war. Nur am ersten Tage der Nachperiode traten die geringen Hautlaesionen hervor. Höchstens hätte also die erhöhte Resorptionsfähigkeit dieser kleinen verletzten Stellen zu der Vermehrung der in der Nachperiode ausgeschiedenen Schwefelmengen beitragen können. Möglicherweise hat dieser Umstand, in Gemeinschaft mit dem schon oben erwähnten, dass nämlich die an der Haut haftengebliebenen Ichthyolkrüstchen nicht abgewaschen wurden, das in der Nachperiode noch wahrnehmbare, jedoch allmälig abnehmende Plus der Schwefelausscheidung bewirkt.

II. Versuchsreihe.

Aus den Ergebnissen dieser Experimente können wir, mit Rücksicht auf die Fehlerquellen unserer Versuche, in keiner Richtung hin sichere Schlüsse ziehen. Die Dauer der Ichthyolperiode betrug einen Tag; während dieser Zeit war die Menge der Gesammtschwefelausscheidung zwar grösser als diejenige des vorangegangenen und nachfolgenden Tages und auch an dieser Steigerung nahm der oxydierte wie der nicht oxydierte Schwefel in gleichem Masse Theil, jedoch ist an diesem Tage auch die Stickstoffausscheidung vermehrt, was als untrügliches Zeichen des erhöhten Eiweisszerfalles gelten muss. Aus diesem Grunde ist auch das Verhältniss des Gesammtschwefels zum Stickstoff von 20 % auf 18 % gefallen, d. h. es hat sich eben im umgekehrten Sinne geändert, wie in unserer vorigen Versuchsreihe. Die nachgewiesene Schwefelzunahme dürfen wir also in

diesem Falle nicht als Zeichen der Ichthyolresorption, sondern als ein Zeichen des gesteigerten Einweisszerfalles betrachten. Aber selbst in dem Falle, dass die Stickstoffausscheidung nicht zugenommen hätte, wären wir nicht berechtigt, aus diesem Versuche auf die Resorbierbarkeit des Ichthyols durch die *normale Haut* zu schliessen, weil es sich nach der Entfernung des Ichthyols von der geschorenen Hautfläche herausstellte, dass die Haut an mehreren Stellen durch unvorsichtiges Scheeren in grösserer Ausdehnung verletzt und ihrer Hornschicht entblösst war.

III. Versuchsreihe.

In dieser letzten Versuchsreihe dauerte die Ichthyolperiode wieder zwei Tage lang, doch konnten wir am zweiten Tage, in Folge eines unangenehmen Zwischenfalles und zum grossen Nachtheile unserer Versuchsergebnisse, die nöthigen Analysen nicht vollständig ausführen. Das Glasgefäss nämlich, in welchem wir die Urinprobe vom 4ten Mai aufbewahrt hatten, ist nach der Bestimmung der Stickstoffmenge und des oxydierten Schwefels zerbrochen, und so waren wir nicht imstande die an diesem Tage ausgeschiedene Gesammtschwefelmenge zu erfahren. Trotz dieser Lücke sind die Ergebnisse unserer Versuchsreihe unbedingt beweisend.

Das Versuchtshier war dasselbe, wie in der II. Versuchsreihe; nur wurde in diesem III. Experiment nach vollständiger Heilung der Hautlaesionen die andere Seite des Hundes kurz geschoren, mit Ichthyol bedeckt, und in der schon angegebenen Weise verbunden. Die Stickstoffausscheidung weist hier grössere Schwankungen auf. Diese übrigens unbedeutenden Differenzen beeinträchtigen nicht die Richtigkeit der Folgerungen, die sich aus unseren Resultaten ergeben, weil wir durch das Feststellen des Verhältnisses zwischen Stickstoff und Schwefel werthvolle Aufklärungen erhalten. Wir wollen gleich an dieser Stelle bemerken, dass die mit Ichthyol bedeckte Hautfläche, in diesem Versuch nicht die geringste Spur einer Verletzung oder Entzündung aufwies.

Am Tage vor Beginn der Ichthyolperiode fanden wir bei 5,390 gr. Stickstoff nur 0,827 gr. als Menge der Gesammtschwefelausscheidung, was 15 % entspricht. Am ersten Tage der Ichthyolperiode beträgt der Werth des Gesammtschwefels 1,119 gr., d. h. 0,292 gr. mehr als am vorhergehenden Tage, was bei so kleinen Zahlen schon allein eine nicht geringe Steigerung der Schwefelausscheidung bedeutet. Wenn wir hierzu noch in Betracht ziehen, dass die Stickstoffausscheidung an diesem Tage eine Abnahme von beinahe einem Gramm aufweist, wird die Steigerung in der

Gesammtschwefelausscheidung noch auffallender, und es wird sehr wahrscheinlich, dass nicht nur die 0,292 gr., sondern ein noch beträchtlicherer Theil des ausgeschiedenen Schwefels als die Folge der Ichthyolresorption anzusehen ist. Auch hier wie in unserer ersten Versuchsreihe nimmt an der Steigerung der oxydierte wie der nicht oxydierte Schwefel im gleichen Masse Theil; *das percentuelle Verhältniss der Gesammtschwefelmenge zum Stickstoff ist von 15,4 % auf 25 % gestiegen.*

Die Frage, ob das Sinken der Stickstoffausscheidung eine Ichthyolwirkung ist oder nicht, ob das Ichthyol die Fähigkeit besitzt, den Eiweisszerfall zu beschränken, und dessen Assimilation zu befördern, wie dies ZUELZER und HELMERS auf Grund ihrer am Menschen gemachten Versuche — durch innerlichen Gebrauch von Ichthyol — behauptet haben, können wir nicht beantworten. Am zweiten Tag der Ichthyolperiode steigt nämlich die Stickstoffausscheidung wieder, und dann müssen wir auch in Rechnung ziehen, dass am Tage vor der Ichthyolperiode die Stickstoffausscheidung grösser war, als der Durchschnittswerth der Normalperiode (siehe Tabelle II); dieser Umstand macht das Sinken besonders auffällig. Leider kennen wir den Werth der Gesammtschwefelmenge am zweiten Ichthyoltage — aus dem schon oben erwähnten Gründen — nicht, doch lässt uns der hohe Werth des oxydierten Schwefels — 0,613 gr. — mit Recht darauf schliessen, das auch die Ausscheidung des nicht oxydierten Schwefels in ähnlichem Verhältnisse gestiegen ist. Während am Tage vor der Ichthyolperiode neben 5,390 gr. Stickstoff, 0,413 gr. oxydierter Schwefel oder Schwefelsäure als solche ausgeschieden wurde, haben wir am zweiten Tag der Ichthyolperiode neben 5,740 gr. Stickstoff 0,613 gr. Schwefelsäure gefunden, was soviel beteutet, dass sich das Verhältniss der Schwefelsäure zum Stickstoff von 7,7 % zu 10,7 % geändert hat, und diese Steigerung ist ausschliesslich der beträchtlichen Zunahme der Schwefelsäure zuzuschreiben. Nach Ablauf der zweitägigen Ichthyolperiode wurde das Ichthyol von der Haut des Thieres abgewaschen, dementsprechend sank auch in der Nachperiode die Gesammtschwefelmenge auf ihren normalen Werth. Am zweiten Tage der Nachperiode ist in der Schwefelausscheidung wieder eine geringe Steigerung wahrnehmbar, die beinahe ausschliesslich der Schwefelsäure zu Gute kommt; doch steigt gleichzeitig auch die Stickstoffausscheidung, so dass wir diese geringe Steigerung einer, durch unbekannte Ursachen bedingten Zunahme des Eiweisszerfalles zuschreiben können.

Die Resultate dieser unserer dritten und letzten Versuchsreihe stimmen, wie ersichtlich, vollkommen mit den Ergebnissen unserer ersten Versuchsreihe überein.

Travail du Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Montpellier.

Nouvelles méthodes pour l'isolement du cœur des mammifères et expériences diverses sur le cœur isolé

PAR

E. HÉDON et J. ARROUS
professeur de physiologie — préparateur.

L'étude du fonctionnement du cœur isolé de toutes ses connexions chez les mammifères, a été l'objet d'un certain nombre de travaux importants dans ces dernières années et, grâce à de nouvelles techniques, la physiologie du muscle cardiaque se trouve déjà enrichie de précieuses données qui viennent compléter les résultats fournis par l'isolement du cœur chez les animaux à sang froid.

Parmi les différentes méthodes employées pour réaliser l'isolement du cœur chez les mammifères et pour obtenir un fonctionnement régulier de cet organe dans ces conditions, nous distinguons celle de Newel Martin, celle de Stolnikow et celle de Langendorff.

N. Martin (1) qui est le premier à avoir tenté cette expérience réalisait de la façon suivante une circulation artificielle à travers le cœur isolé, mais encore en connexion avec les poumons. La poitrine de l'animal étant largement ouverte, il liait la veine cave inférieure et toutes les branches de la veine cave supérieure sauf une jugulaire dans laquelle il introduisait une canule en connexion par un tube de caoutchouc avec un

(1) Newell Martin : *A new method of studying the mammalian heart.* Studies from the biological Laboratory, Johns Hopkins University, 1881, II, p. 119.

vase rempli de sang défibriné; d'autre part il liait toutes les branches de la crosse de l'aorte, sauf une carotide qui était munie d'une canule destinée au départ du sang lancé par le ventricule gauche; enfin l'aorte elle-même était liée. (Les artères coronaires bien entendu étaient respectées). Le sang défibriné fourni au cœur par la canule placée dans la jugulaire ressortait donc par la carotide, après avoir accompli son trajet normal à travers les cavités cardiaques et à travers les poumons où il s'hématosait grâce à la respiration artificielle qu'on entretenait pendant toute la durée de l'expérience. Il est clair que dans cette préparation le cœur était complètement isolé non seulement des vaisseaux de la grande circulation, mais aussi du système nerveux central (celui-ci ne recevant plus de sang). Or ainsi isolé et artificiellement pourvu de sang, le cœur continuait à battre avec énergie pendant plusieurs heures. Avec cette méthode N. MARTIN et ses élèves DONALSON, HOWELL etc., ont fait un grand nombre d'importantes recherches sur la façon dont travaille le cœur dans diverses conditions expérimentales.

Comme on le conçoit, il était possible dans cette expérience de pousser encore plus loin l'isolement du cœur, en supprimant la petite circulation. Pour cela, il n'y avait qu'à relier directement l'artère pulmonaire à l'oreillette gauche, ainsi que le fit TSCHISTOWITSCH (1), en réunissant par un tube une branche de cette artère avec l'auricule gauche.

La méthode de STOLNIKOW (2) consiste également à isoler le cœur (avec conservation de la circulation pulmonaire) par la ligature de la crosse de l'aorte et des grosses branches qui en partent, chez un animal soumis à la respiration artificielle. On fait simplement communiquer une carotide avec une jugulaire en interposant un appareil entre les deux vaisseaux. Tous les autres vaisseaux sont liés; toutefois STOLNIKOW ne liait point les veines caves. Ce procédé diffère ainsi de celui de N. MARTIN en ce que le cœur, au lieu de recevoir du sang défibriné venant d'un réservoir d'alimentation, est nourri avec le propre sang de l'animal qui circule incessamment du cœur droit au cœur gauche à travers les poumons, puis du cœur gauche au cœur droit à travers l'appareil qui relie la carotide à la jugulaire. STOLNIKOW faisait cette expérience dans le but d'étudier le débit du ventricule gauche; aussi se servait-il, pour établir la communication entre la carotide et la jugulaire, d'un appareil spécial destiné à mesurer ce débit. Mais il est

(1) TSCHICHTOWITSCH : Centralbl. f. Physiologie, Bd. I, p. 133, 1887.

(2) STOLNIKOW : *Die Aichung des Blutstromes in der Aorta des Hundes.* Arch. de DU BOIS-REYMOND, 1886, p. 1.

évident qu'à cet appareil on pouvait substituer un simple tube : c'est ce que firent Bohr et Henriquez(1) qui utilisèrent la même méthode pour rechercher ce que deviennent les échanges gazeux dans le poumon avec ces conditions circulatoires particulières. Hering(2), d'autre part, montra quels avantages on pouvait retirer de la technique de Stolnikow pour une étude du fonctionnement du cœur isolé. Il est remarquable que pendant toute l'expérience (qui peut durer plus d'une heure) le sang ne forme pas de caillot dans le tube de communication interposé entre la carotide et la jugulaire. On sait, en effet, que dans cette préparation cardio-pulmonaire le sang devient incoagulable ou du moins perd beaucoup de sa coagulabilité(3).

Dans l'expérience des auteurs précédents, le cœur droit recevant directement son sang du cœur gauche par le tube de communication reliant l'aorte à la jugulaire, les conditions de pression dans les cavités droites et les vaisseaux pulmonaires doivent s'éloigner considérablement de la normale ; le reflux du sang dans la veine cave inférieure, lorsqu'on ne lie pas ce vaisseau, peut sans doute atténuer cet inconvénient, le système cave représentant alors, pour ainsi dire, un diverticule élastique de l'oreillette droite susceptible d'amortir les chocs de l'ondée aortique. Mais il n'en reste pas moins vrai que les conditions circulatoires dans le cœur droit s'écartent notablement des conditions physiologiques. Pour remédier à cet inconvénient, Bock(4) a tout dernièrement apporté une importante modification de technique à l'expérience en question. Au lieu de relier la carotide à la jugulaire par un simple tube en U, il interposa entre les deux vaisseaux un appareil de résistance constitué essentiellement par deux tubes de verre parallèles (l'un pour l'artère, l'autre pour la veine) et reliés entre eux par des tubes intercalaires en caoutchouc dont on pouvait à volonté modifier le calibre à l'aide de pinces à verrou. En donnant à ces tubes (représentant schématiquement le système capillaire) un calibre convenable, Bock put obtenir dans la jugulaire une pression aussi basse qu'à l'état physiologique, c'est à dire voisine de O, et réaliser chez le lapin

(1) Ch. Bohr et V. Henriquez : *Recherches sur le lieu de la consommation de l'oxygène et de la formation de l'acide carbonique dans l'organisme*. Arch. de Physiologie, 1897, p. 459.

(2) H. E. Hering : *Methode zur isolirung des Herz- Lungen- Coronarkreislaufes bei unblutiger Ausschaltung des ganzen Centralnervensystems*. Arch. de Pflüger, 1898, p. 163.

(3) Ce phénomène a été étudié dernièrement dans notre laboratoire par M. Delezenne qui en donnera l'explication dans un mémoire spécial. (Hédon.)

(4) J. Bock : *Untersuchungen über die Wirkung verschiedenen Gifte auf das isolirte Säugethierherz*. Arch. für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 1898, p. 158.

un isolement du cœur qui ne laissait rien à désirer sous le rapport des conditions mécaniques de la circulation. Dans son expérience d'ailleurs, de même que dans celles de STOLNIKOW et de HERING, la veine cave inférieure n'était pas liée. De plus BOCK pour éviter la coagulation du sang dans le système de tubes formant l'appareil de résistance, commençait par injecter dans les vaisseaux de l'animal une certaine quantité d'extrait de têtes de sangsues (1).

La technique de LANGENDORFF pour l'isolement du cœur des mammifères repose sur un tout autre principe. Ici il ne s'agit plus de pourvoir à l'alimentation du cœur isolé par une circulation de sang dans ses cavités, mais bien par une circulation artificielle dans les vaisseaux de son parenchyme, dans les vaisseaux coronaires. La méthode de LANGENDORFF est basée sur un fait découvert par ARNAUD (2) sur le cœur du lapin et reproduit quelque temps après par l'un de nous (3) sur un supplicié et aussi chez le chien, à savoir qu'un cœur complètement arrêté chez un animal mort d'hémorragie, se remet à battre rythmiquement si on fait circuler sous pression du sang défibriné dans ses artères coronaires. LANGENDORFF mettant à profit cette propriété du myocarde a imaginé une méthode qui est devenue d'une extrême importance pour l'étude du cœur isolé chez les mammifères (4). La technique de cette expérience est simple; un animal étant sacrifié par saignée, on extirpe le cœur de la poitrine avec un tronçon de la crosse de l'aorte et l'on fixe une canule dans ce tronçon d'aorte; cette canule est mise en rapport avec un vase à pression rempli de sang défibriné et oxygéné. Dès que le sang parvient dans les artères coronaires, le cœur se remet à battre rythmiquement, et ses battements sont plus ou moins fréquents suivant la température du sang qu'on lui fournit. Le sang qui revient par les veines coronaires sort du cœur, et on le recueille dans un vase placé au dessous de la préparation. La seule précaution qu'il est indispensable de prendre dans cette expérience est de ne pas

---

(1) Cette précaution devait être indispensable chez le lapin, car nous avons remarqué que la coagulabilité du sang de cet animal était loin d'être abaissée au même degré que chez le chien par l'isolement cardio-pulmonaire.

(2) H. ARNAUD : *Expériences pour décider si le cœur et le centre respiratoire ayant cessé d'agir, sont irrévocablement morts*. Arch. de Physiologie, 1891, p. 396.

(3) E. HÉDON et P. GILIS : *Sur la reprise des contractions du cœur, après arrêt complet de ses battements, sous l'influence d'une injection de sang dans les artères coronaires*. Compt. rend. Soc. Biol., 1892, p. 760.

(4) O. LANGENDORFF : *Untersuchungen am überlebenden Säugethierherzen*. Arch. de PFLÜGER, 1895, p. 291.

Zusamenfassung.

Die Resultate unserer Versuche können wir in folgenden Punkten zusammenfassen :

1) *Das Ichthyol wird durch die normale Haut des Hundes resorbiert; als Zeichen der Resorption dient die Zunahme der Menge des Schwefels im Urin. An der Steigerung nehmen der oxydierte, wie der nicht oxydierte Schwefel in gleichem Verhältnisse Theil.*

2) *Ob der Stoffwechsel durch das auf die Haut applizierte Ichthyol, in dem Sinne beeinflusst wird, wie dies* ZUELZER *und* HELMERS *bei innerlicher Verabreichung des Ichthyols beim Menschen gefunden haben, konnten wir nicht entscheiden.*

3) *Vom physiologischen und therapeutischen Gesichtspunkte aus haben unsere Versuche zu dem wichtigen Ergebnisse geführt, dass die Haut für solche Körper, die in Wasser wie in Fett gleich gut löslich sind, durchgängig zu sein scheint, wodurch diese Substanzen nicht nur auf die tieferen Hautschichten einzuwirken im Stande sind, sondern auch Fernwirkungen hervorrufen können.*

TABELLE I.

DATUM	Gewicht des Hundes in gr.	24. stündige Urinmenge c.c.	Stickstoff	Oxydierter Schwefel (Schwefsäure)	Nicht oxydierter Schwefel (als SO_3)	Gesammt-schwefel (als SO_3)	Verhältniss des nicht oxydierten Schwefels zum oxyd. Schwefels	Verhältniss des Gesammt-schwefels zum Stickstoff (N = 100)	ANMERKUNG
Januar 2	9500	700	13,965	1,009	1,020	2,029	50,3 : 49,7	14,5 %	
3	9500	740	12,432	1,093	0.848	1,941	43,7 : 56,3	15,6 %	Nach der Urinabgrenzung wird Ichthyol aufgestrichen.
Mittel			**13,198**	**1,051**	**0,934**	**1,985**	**46,9 : 53,1**	**15** %	
4	9500	635	12,890	1,282	1,125	2,407	46,7 : 53,3	18,9 %	
5	9500	600	12,288	1,240	1,240	2,480	50 : 50	20,4 %	
Mittel			**12,589**	**1,261**	**1,182**	**2,443**	**48,4 : 51,6**	**19,65** %	
6	9500	675	12,642	1,119	1,115	2,234	50 : 50	17,8 %	An 2 bis 3 linsengrossen Flächen eine oberflächliche kaum nässende Dermatitis.
7	9460	625	12,468	1,120	1,084	2,204	49,2 : 50,8	17,8 %	
8	9700	445	12,169	1,050	1,045	2,095	48,9 : 51,1	17,2 %	
Mittel			**12,426**	**1,096**	**1,081**	**2,177**	**49,3 : 50,7**	**17,6** %	

TABELLE II.

April 23	5220	315	4,148	0,461	0,365	0,826	44,2 : 55,8	20 %	
24	5260	315	4,148	0,467	0,346	0,813	42,6 : 57,4	19,6 %	
25	5250	325	4,735	0,573	0,369	0,942	39,2 : 60,8	20 %	Auftragen d. Ichthyols um 9 Uhr früh.
Mittel			**4,343**	**0,500**	**0,360**	**0,860**	**42 : 58**	**19,9** %	
26	5230	390	**5,596**	**0,578**	**0,424**	**1,002**	**42,4 : 57,6**	**18.2** %	Abwaschen des Ichthyols um 9 Uhr früh.
27	5250	240	4,242	0,491	0,333	0,824	40,6 : 59,4	20 %	
28	5270	360	4,473	0,519	0,317	0,836	38,8 : 61,2	18,9 %	
Mittel			**4,351**	**0,505**	**0,325**	**0,830**	**39,3 : 60,7**	**19** %	

TABELLE III.

DATUM	Gewicht des Hundes in gr.	24. stündige Urinmenge c.c.	Stickstoff	Oxydierter Schwefel (Schwefsäure)	Nicht oxydierter Schwefel (als SO^3)	Gesammt-schwefel (als SO^3)	Verhältniss des nicht oxydierten Schwefels zum oxyd. Schwefels	Verhältniss des Gesammt-schwefels zum Stickstoff (N = 100)	ANMERKUNG
Mai									
2	5350	350	**5,390**	**0,413**	0,414	**0,827**	**50 : 50**	**15,4** %	Auftragen d. Ichthyols um 9 Uhr früh.
3	5340	390	4,504	0,578	0,541	1,119	49 : 51	25 %	
4	5320	395	5,740	0,613	?	?	?		Abwaschen des Ichthyols um 9 Uhr früh.
Mittel			**5,122**	**0,595**					
5	5300	460	4,427	0,474	0,347	0,821	42 : 58	18,5 %	
6	5180	420	5,451	0,593	0,359	0,952	38 : 62	17,5 %	
Mittel			**4,939**	**0,533**	**0,353**	**0,886**	**40 : 60**	**18** %	

Litteratur.

1. H. W. FREUND : *Ueber die Anwendung d. Ichthyols bei Frauenkrankheiten*. Berl. klin. Wchschrift, 1890, N° 2.

— — *Neuer Beitrag z. Ichthyolbehandlung bei Frauenkrankheiten*. Berl. klin. Wchschrift, 1890, N° 45.

2. RÖHRIG : *Die Physiologie der Haut*. Berlin, 1876, A. Hirschwald.

3. VALENTIN : *Untersuchungen ü. d. Absorbstionsfähigkeit d. menschl. Haut etc.* Deutsches Arch. f. klin. Mediz., 1884, XXXV.

4. PETERS : *Ueber Resorption v. Jodkalium in Salbenform*. Centralblt. f. klin. Mediz., 1890, XI, 51.

5. RITTER : *Zur Frage d. Hautresorption*. Berl. klin. Wchschrift, 1886, XXIII, 47.

6. MANASSEIN : *Zur Frage ü. d. Permeabilität d. norm. Haut*. Arch. f. Dermat. u. Syph., XXXVIII, 3.

7. DU MESNIL : *Ueber d. Resorptionsvermögen d. norm. menschl. Haut*. Deutsches Arch. f. klin. Mediz., 1892, LII, 1 u. 2.

8. FUBINI et PIERINI : *Absorption cutanée*. Arch. ital. de Biolog., XIX, 3.

9. SOBIERANSKY : *Ueber d. Resorption d. Vaselins etc*. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm., 1892, XXXV, 4 u. 5.

10. ZUELZER : *Ueber den Einfluss d. Ichthyolpräparate auf d. Stoffwechsel*. Monatshefte f. prakt. Dermat., 1886, V, 12.

11. HELMERS : *Ueber d. Einfluss des Ichthyols auf d. Stoffwechsel*. Virchow's Arch., 1894, 135, 1.

introduire d'air dans les vaisseaux coronaires, car les embolies gazeuses amènent immédiatement des contractions fibrillaires du myocarde, et dans cet état le cœur ne peut plus reprendre ses battements rythmiques. Il est facile d'enregistrer les contractions du myocarde en piquant dans le tissu de la pointe du cœur un crochet muni d'un fil que l'on fixe d'autre part à la membrane d'un tambour enregistreur.

Langendorff s'est servi de cette méthode pour étudier l'action de différentes circonstances sur le fonctionnement du cœur, en particulier celle de la température, et Hedbom(1) récemment l'a utilisée aussi pour analyser l'action de certains poisons sur le myocarde. De son côté Porter(2) a modifié la technique de Langendorff en ce que, au lieu de fixer la canule sur le tronc de l'aorte, il l'a mise directement en rapport avec une artère conoraire ou l'une de ses branches; de la sorte il a pu faire battre isolément la pointe du ventricule dépourvue de toute cellule nerveuse et même des lanières de myocarde taillées dans le muscle, et un de ses élèves Allen Cleghorn(3) a étudié l'action de diverses substances sur la pointe du cœur ainsi isolée.

On voit par ce court exposé que les différentes méthodes imaginées pour l'isolement du cœur des mammifères, sont de deux sortes : dans les unes on se propose d'isoler le cœur et les poumons du reste du corps de l'animal (isolement cardio-pulmonaire), dans les autres on pratique l'isolement du cœur d'une façon absolue. Les premières comprennent elles-mêmes deux techniques différentes suivant que l'appareil cardio-pulmonaire est alimenté artificiellement par un réservoir de sang défibriné (N. Martin), ou que son fonctionnement est entretenu par le sang même de l'animal en expérience passant du cœur gauche au cœur droit grâce à une communication artificielle entre une carotide et une jugulaire, que cette communication soit établie par un appareil spécial (Stolnikow) ou un simple tube (Bohr et Henriquez, Hering) ou par un système de tubes constituant une résistance capillaire (Bock). Les secondes renferment aussi deux techniques différentes selon que l'activité du cœur complètement isolé de tout le reste du corps, y compris les poumons, est entretenue par une circulation artificielle à travers ses cavités (Tschistowitsch) ou par

(1) Hedbom : Skandinavisches Archiv f. Physiologie, 1898, p. 147.

(2) Porter : *On the cause of the heart beat.* Journal of experimental Medecin, Vol. II, 1897, p. 391.

(3) Allen Cleghorn : *The action of animal extracts, bacterial cultures, and cultures filtrates on the mammalian heart muscle.* American Journal of Physiology. Vol. II, 1899, p. 273.

une circulation à travers les vaisseaux coronaires (LANGENDORFF, PORTER).

Dans des expériences que nous avons entreprises sur le même sujet, nous nous sommes efforcés de simplifier la technique de l'isolement du cœur chez les mammifères et nous y sommes parvenus de la manière qui va être exposée.

I. — Isolement cardio-pulmonaire.

L'isolement cardio-pulmonaire peut être accepté comme suffisant pour beaucoup de recherches où l'on n'a pas à tenir compte des phénomènes vaso-moteurs pulmonaires; même pour l'étude des poisons cardiaques, les modifications vaso-motrices du poumon sont négligeables le plus ordinairement. Cette méthode doit donc être considérée comme très utile pour une étude pharmacologique, et il n'y a guère à craindre que les phénomènes observés soient grandement influencés par l'interposition de la petite circulation entre les deux cœurs; c'est effectivement ce que prouvent les recherches de BOCK.

Nous avons simplifié la technique de l'isolement cardio-pulmonaire en supprimant la communication qui, dans l'expérience des auteurs précédemment cités, est pratiquée entre la carotide et la jugulaire. Nous lions donc simplement d'une part les branches de la crosse de l'aorte et le tronc même de l'aorte, et d'autre part les veines caves. De la sorte le sang ne peut plus passer du cœur gauche au cœur droit que par les vaisseaux du cœur, en d'autres termes la grande circulation est strictement réduite à la circulation coronaire. L'expérience prouve que dans ces conditions, réserve faite sur les précautions à prendre pour la pose des ligatures et qui vont être indiquées, le cœur continue à battre avec son rythme régulier pendant un temps extrêmement long. En effet, ainsi qu'il résulte de l'expérience d'ARNAUD sur le cœur du lapin, de celle de l'un de nous sur le cœur de l'homme et surtout des recherches méthodiques de LANGENDORFF sur le cœur de différents mammifères, la condition nécessaire et suffisante pour que le cœur continue ses battements rythmiques ou les reprenne lorsqu'il est arrêté, c'est qu'il reçoive sous pression du sang frais dans ses artères. Or si nous lions la crosse de l'aorte, ainsi que les carotides et les sous-clavières à leur origine, le sang lancé par le ventricule gauche va naturellement se loger sous forte tension dans le tronçon d'aorte conservé et le distendre; ce sang passera dans les artères coronaires et les injectera; si d'autre part tout apport de sang nouveau au cœur est supprimé par la ligature des veines caves, la circulation à travers le cœur et les poumons continuera à s'effectuer avec la quantité de sang qui aura

été emprisonnée dans l'appareil cardio-pulmonaire par la ligature de tous les vaisseaux afférents et efférents. Ici, comme dans la méthode de LANGENDORFF, il s'agit donc d'une circulation dans les vaisseaux coronaires; seulement c'est le cœur lui-même qui pratique cette circulation; de plus le sang qui revient par les veines coronaires n'est pas perdu, mais passe dans les cavités droites et de là dans le cœur gauche à travers les poumons. L'unique précaution à prendre dans cette expérience est de régler la quantité de sang que doit renfermer l'appareil cardio-pulmonaire, afin d'obtenir une tension aortique convenable et aussi voisine que possible de la tension normale. On arrive à ce résultat en opérant de la façon suivante.

A. Technique.

C'est sur le cœur du lapin que l'expérience est le plus facile à réaliser et donne les meilleurs résultats. On commence d'abord par pratiquer la piqûre du bulbe pour détruire le centre respiratoire, puis on établit aussitôt la respiration artificielle. Il est bon aussi de couper au préalable les deux vagues pour supprimer toute action inhibitoire sur le cœur. Cela fait on ouvre le thorax par l'ablation du plastron sternal et on lie les artères mammaires internes à leur origine. Pour mettre à nu la crosse de l'aorte et l'origine des gros troncs vasculaires, il n'y a qu'à enlever le thymus avec le tissu cellulo-graisseux qui l'entoure, en l'arrachant à l'aide d'une pince à dissection. On lie alors le tronc artériel brachio-céphalique ou bien séparément la carotide et la sous-clavière droites, puis la carotide gauche et la sous-clavière gauche. On libère ensuite la crosse de l'aorte sur une petite étendue, à l'endroit où elle se recourbe pour gagner la colonne vertébrale, et l'on passe au dessous d'elle un fil d'attente. Après cela on procède à la ligature des deux veines caves supérieures (droite et gauche chez le lapin) et de l'azygos, et l'on passe un autre fil d'attente sous la veine cave inférieure. Toutes ces ligatures étant ainsi placées, il ne reste plus qu'à obturer la veine cave inférieure et l'aorte pour que le cœur soit isolé. C'est là le point délicat de la technique. Il ne faut point pratiquer d'emblée de ligatures permanentes sur ces vaisseaux, mais bien les obturer à l'aide de simples pinces à pression continue (les fils d'attente sont seulement destinés à soulever ces vaisseaux pour faciliter l'opération). On commence par poser une première pince sur la veine cave inférieure, puis immédiatement après, on tire sur le fil entourant l'aorte de manière à interrompre le passage du sang et on place la deuxième pince sur ce vaisseau. Il peut arriver alors (et c'est ce qui a lieu généralement lorsque l'intervalle mis entre la pose des deux pinces est très court) que le sang

s'accumule dans l'aorte sous une trop forte tension et que le tronçon aortique conservé se distend énormément; dans ce cas il faut relâcher un peu les mors de la pince et laisser fuir une certaine quantité de sang pour remédier à cet excès de tension. Si au contraire les parois de l'aorte paraissent moins tendues qu'à l'état normal, il suffit de relâcher un peu les mors de la pince placée sur la veine cave pour faire arriver une charge additionnelle de sang au cœur et pour relever la pression aortique. En somme on règle la quantité de sang que doit renfermer l'appareil cardio-pulmonaire, et par là la tension aortique, sans aucune difficulté, par le simple jeu de ces deux pinces placées sur l'aorte et la veine cave inférieure. On arrive ainsi en tâtonnant à donner à la pression aortique une valeur voisine de la normale (ce qu'on juge avec un peu d'habitude d'après le simple aspect de turgescence de ce vaisseau et sa résistance au toucher). Pour que le tronçon d'aorte qui reçoit ainsi tout l'effort ventriculaire joue parfaitement son rôle de réservoir élastique, il faut lui conserver une certaine longueur et par conséquent poser la pince le plus loin possible du cœur. Pour augmenter encore la capacité de ce réservoir élastique, on peut aussi conserver à chacune des artères partant de la crosse une certaine longueur entre leur origine et les ligatures. Quand l'isolement est achevé, il convient de ralentir le mouvement du soufflet qui pratique la respiration artificielle, car l'hématose ne porte plus maintenant que sur une petite quantité de sang.

B. Fréquence des battements et durée de la survie du cœur isolé.

Dans les expériences correctement exécutées, avec tension aortique et insufflation pulmonaire convenables, le cœur continue à battre avec un rythme parfaitement régulier, et maintient pendant un temps très long sa tension aortique à une valeur suffisante pour une bonne nutrition du

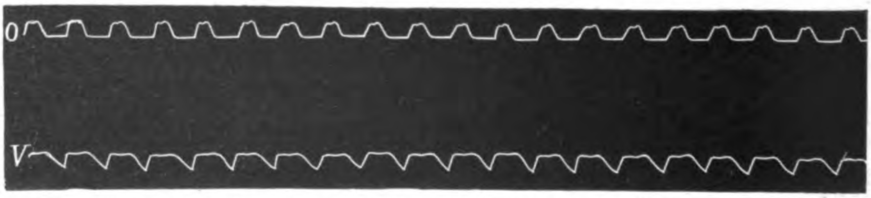


Fig. 1 — Cœur de lapin isolé. Tracé des contractions de l'oreillette gauche O et des ventricules V, une heure après l'isolement (72 puls. par minute).

myocarde. Le nombre des pulsations diminue progressivement à partir du moment de l'isolement, mais le rythme reste inaltéré, même lorsqu'au bout de trois ou quatre heures le cœur s'est considérablement ralenti. Le tracé, fig. 1, pris chez le lapin une heure après l'isolement, témoigne de cette

parfaite régularité du rythme cardiaque. Les contractions ventriculaires y ont été enregistrées en faisant simplement reposer à la surface du cœur l'extrémité du levier d'un tambour enregistreur; les contractions auriculaires en saisissant l'extrémité de l'auricule gauche entre les mors d'une serre-fine fixée d'autre part à la membrane d'un autre tambour enregistreur (méthode de Fr. Franck). Le tracé de la pression aortique pris avec le kymographion adapté à une carotide, montre également que le cœur isolé continue à fonctionner d'une manière très régulière. D'abord, ce tracé ressemble absolument à celui que donnerait le cœur sur l'animal entier (fig. 8, ligne A); puis les pulsations acquièrent de plus en plus d'amplitude, au fur et à mesure qu'elles diminuent de fréquence, car les maxima et les minima de la pression, qui correspondent respectivement aux systoles et aux diastoles, s'écartent naturellement d'autant plus que le cœur devient plus lent (fig. 6, ligne A); mais ces modifications du pouls ne s'effectuent que graduellement et la tension aortique se maintient à une valeur constante, avec des pulsations d'égale amplitude, pendant de longues périodes.

Le ralentissement du cœur, avec conservation parfaite de la régularité de ses battements, est un avantage précieux pour certaines recherches et nous l'avons mis à profit. Voici comme exemple une expérience de cette sorte où la survie du cœur a été particulièrement longue, et où nous avons compté à intervalles réguliers le nombre des pulsations, de manière à pouvoir établir la courbe de leur diminution de fréquence.

Lapin de 2,300 gr. L'isolement du cœur est achevé à 4 h. 53'. Le cœur donne alors 172 pulsations par minute. L'observation est prolongée jusqu'à 9 h. 40'. A ce moment le nombre des battements est tombé à 38. L'expérience a duré par conséquent en tout 4 heures 47 minutes, et l'observation aurait pu être poussée bien plus loin, car le cœur, au moment où on cessa de compter ses battements, se contractait encore avec force. Le tableau suivant indique le nombre des battements par minute à partir du moment de l'isolement.

	Pulsations.		Pulsations.		Pulsations.
4 h. 53'	172	6 h. 3'	68	7 h. 3'	60
5 h. 3'	128	6 h. 8'	68		
5 h. 8'	112	6 h. 13'	64	8 h. 3'	51
5 h. 13'	96	6 h. 18'	64	8 h. 13'	51
5 h. 18'	92	6 h. 23'	60	8 h. 27'	50
5 h. 23'	84	6 h. 28'	60		
5 h. 28'	84	6 h. 33'	60	9 h. 13'	40
5 h. 33'	80	6 h. 38'	60	9 h. 22'	38
5 h. 43'	76	6 h. 43'	60	9 h. 30'	38
5 h. 48'	72	6 h. 48'	60	9 h. 40'	38
5 h. 53'	72	6 h. 53'	60		
5 h. 58'	68	6 h. 58'	60		

On voit, d'après le nombre des battements cardiaques comptés toutes les cinq minutes pendant les deux premières heures, que la courbe de la diminution de fréquence subit tout d'abord, dès le début de l'isolement, une chute rapide, puis s'incline graduellement pour tendre peu à peu vers l'horizontalité, et devient même horizontale pendant un certain temps, avant de tomber plus bas. Toutefois, comme on n'obtient pas dans tous les cas un résultat aussi satisfaisant, nous rapporterons encore une autre expérience où la diminution de fréquence des battements cardiaques a été un peu plus rapide et la survie du cœur moins longue.

Lapin de 2 kilogr. Isolement du cœur terminé à 11 heures. A partir de ce moment le nombre des battements cardiaques diminue de la sorte :

	Pulsations.		Pulsations.		Pulsations.
11 h. 00′	172	11 h. 35′	80	12 h. 24′	56
11 h. 6′	132	11 h. 40′	72	1 h. 45′	46
11 h. 12′	112	11 h. 55′	68	2 h. 10′	40
11 h. 20′	100	12 h. 00′	64	2 h. 25′	32
11 h. 30′	84	12 h. 8′	60	3 h. 15′	arrêt.

Dans cette expérience le cœur a encore battu après l'isolement pendant quatre heures. La courbe de la diminution de fréquence des pulsations présente les mêmes particularités que dans l'expérience précédente, sauf en ce qui concerne sa partie horizontale que les chiffres précédents n'indiquent pas. Mais il faut remarquer qu'entre 12 h. 24′ et 1 h. 45′, c'est-à-dire pendant une heure et 21 minutes, intervalle pendant lequel les battements n'ont pas été comptés, il n'y a eu qu'une diminution de 10 pulsations, c'est-à-dire que pendant ce laps de temps la courbe a dû se rapprocher considérablement de l'horizontalité.

Le ralentissement graduel des battements cardiaques après l'isolement doit être rapporté à plusieurs facteurs. Il est clair tout d'abord que la préparation cardio-pulmonaire, lorsqu'on opère à la température ordinaire du laboratoire, se refroidit graduellement, comme tout le reste du corps de l'animal. Il s'en faut cependant de beaucoup que ce refroidissement soit aussi rapide que pour les autres tissus éliminés de la circulation, car le cœur, continuant à travailler, produit nécessairement de la chaleur. On constate effectivement que, dans les premiers moments de l'expérience, la chute de la température du myocarde n'est pas très considérable. Ainsi, dans une expérience, une heure après l'isolement, la température de la surface du cœur mesurée en introduisant le réservoir d'un thermomètre dans la cavité péricardique, était de 23°5, la température extérieure étant seulement de 15°, et il est évident que la température du muscle lui-même et celle du sang devait être bien plus élevée. Plus tard, lorsque le cœur est

très ralenti, sa température tombe naturellement beaucoup plus bas et cet organe se trouve alors dans les conditions de celui d'un animal artificiellement refroidi.

Mais il est un autre facteur qui doit intervenir dans le ralentissement du cœur. C'est la diminution des matériaux nutritifs et l'accumulation des substances fatigantes dans le sang. Etant donnée la petite quantité de sang qui se trouve renfermée dans l'appareil cardio-pulmonaire, il pourrait même paraître surprenant que le cœur y trouve pendant si longtemps en quantité suffisante les matériaux nécessaires à sa contraction et ne soit pas plus gêné dans son fonctionnement par l'accumulation des produits de désassimilation. Toutefois, il est une expérience qui prouve directement que la consommation de l'oxygène par le myocarde isolé n'est pas très rapide. Si en effet on vient à arrêter la respiration artificielle, les contractions continuent encore à s'effectuer avec force pendant vingt minutes, une demi-heure et davantage. Que l'épuisement des matériaux nutritifs du sang ou l'accumulation des substances fatigantes soit bien cependant une des causes les plus importantes du ralentissement des pulsations, c'est ce que tend à prouver l'expérience suivante. Si dans les premiers moments après l'isolement, lorsque le nombre des pulsations a déjà subi une forte diminution, on laisse la préparation se vider du sang qu'elle contenait en relâchant la pince aortique, et qu'on remplace alors ce sang par un apport de sang nouveau en enlevant la pince placée sur la veine cave, on constate que les battements du cœur deviennent beaucoup plus fréquents.

Les expériences d'isolement du cœur par la technique qui vient d'être exposée démontrent bien que la condition essentielle pour que le cœur continue à se contracter rythmiquement, réside dans l'intégrité de la circulation coronaire. Si ce fait n'était point déjà surabondamment démontré par les circulations artificielles à travers les vaisseaux coronaires, l'expérience suivante suffirait pour le prouver. Si dans une préparation de cœur isolé nous levons la pince aortique, de manière à laisser fuir tout le sang contenu dans l'appareil cardio-pulmonaire, le cœur anémié s'arrête au bout de quelques instants; replaçons alors la pince aortique et enlevons celle qui est posée sur la veine cave : le sang entrera de nouveau dans la préparation, mais quoiqu'il remplisse les cavités cardiaques, le myocarde demeure impuissant à reprendre ses battements. Cependant comprimons rythmiquement les ventricules entre les doigts de manière à suppléer à leur contraction et à envoyer du sang dans l'aorte; dès que nous serons parvenus à rétablir par ce moyen un certain degré de pression dans le tronçon aortique, nous verrons immédiatement le cœur reprendre ses contractions

rythmiques d'abord faibles, puis de plus en plus énergiques. Ainsi agit le « massage du cœur »; ce n'est pas tant par une excitation directe du myocarde que par le rétablissement d'un certain degré de tension aortique que ce massage permet de faire réapparaitre les contractions rythmiques d'un cœur complètement arrêté.

L'isolement du cœur par notre procédé réussit toujours admirablement bien chez le lapin. Chez le chien dont le cœur est plus fragile, les résultats en sont moins satisfaisants. Néanmoins la survie du cœur est encore chez cet animal d'assez longue durée, comme le montre cette expérience :

Chien de 5 kgr., curarisé. Le cœur est isolé par la ligature des gros vaisseaux et l'animal couché sur une table chauffante. De plus on place d'une part dans une carotide une canule permettant de recueillir le sang, et d'autre part dans la veine cave inférieure une canule en rapport avec un réservoir de sang de chien defibriné, afin de pouvoir, à un moment donné, vider le cœur de tout son sang et lui en fournir une nouvelle quantité. Aussitôt après l'isolement (10 h. 55′), le cœur bat très rapidement. 35 minutes après, il donne encore 88 pulsations par minute. A 11 h. 40′, les battements tombent à 52. On laisse alors le cœur se vider de son sang par la canule carotidienne et on lui fournit aussitôt une certaine quantité de sang défibriné par la canule de la veine cave. Immédiatement, la fréquence des pulsations se relève et remonte à 88. Au bout de quelques instants on renouvelle la même manœuvre, et on obtient le même résultat. Puis on laisse le cœur se ralentir jusqu'à l'arrêt qui a lieu à 1 h. 35′.

C. De quelques résultats fournis par l'étude du cœur isolé.

Nous nous servons du procédé d'isolement du cœur qui vient d'être décrit, pour démontrer devant un auditoire d'élèves que le cœur continue à battre lorsqu'il est complètement isolé des centres nerveux, chez les mammifères aussi bien que chez les animaux à sang froid. Dans ce but et pour rendre l'expérience plus frappante, nous enlevons l'appareil cardio-pulmonaire de la cage thoracique, et la préparation est alors suspendue par la trachée munie de la canule à respiration artificielle. Mais comme dans cette manipulation, les poumons ne peuvent guère être enlevés du thorax sans subir quelque dommage, nous laissons habituellement la préparation cardio-pulmonaire dans la gouttière thoracique, et nous séparons simplement toutes les parties inutiles de l'animal, c'est à dire la tête, les membres antérieurs et tout le train postérieur.

L'isolement cardio-pulmonaire permet d'analyser avec la plus grande facilité les effets des excitations portées sur le myocarde, et en particulier de vérifier chez les mammifères la loi de l'inexcitabilité périodique du cœur. Pour cette dernière expérience, le ralentissement que subit le cœur isolé devient une circonstance particulièrement favorable. Il n'est pas nécessaire cependant d'attendre que le cœur se soit considérablement ralenti et

refroidi pour pouvoir constater de visu et par la méthode graphique les effets des excitations du myocarde; il suffit pour cela que le nombre des battements soit tombé à 80—70 par minute.

Enfin notre procédé d'isolement du cœur se prête aussi parfaitement à une étude pharmacologique et permet d'observer dans toute leur pureté les effets cardiaques de certains poisons.

Nous exposerons seulement ici quelques uns des résultats obtenus dans ces deux directions.

a) EFFETS DES EXCITATIONS PORTÉES SUR LE MYOCARDE.

Les excitations portées directement sur le myocarde ont un effet tout autre chez le chien et chez le lapin. Chez le premier de ces animaux le cœur réagit par une contraction surajoutée aux excitations tombant pendant la phase diastolique, tandis que son rythme n'est pas troublé si les excitations tombent pendant la phase systolique. La période réfractaire occupe donc dans la révolution cardiaque la même place que chez la grenouille, et la loi de l'inexcitabilité périodique se vérifie en tous points. Chez le lapin il n'en va plus de même, du moins lorsque les battements cardiaques ne sont pas encore très ralentis. La phase réfractaire comprend non seulement la systole, mais aussi la diastole, et la phase d'excitabilité n'occupe qu'un instant très court de la fin de la systole; de plus le résultat de l'excitation n'est pas une contraction surajoutée, mais bien un relâchement du myocarde et un allongement de la diastole consécutive.

1° *Chien.* — La loi de l'inexcitabilité périodique du cœur a été vérifiée pour la première fois par GLEY chez les mammifères (chien et lapin) dont le rythme cardiaque était ralenti au préalable soit par un refroidissement artificiel de l'animal dans de l'eau à 9—10°, soit par une profonde chloralisation(1), soit par une excitation convenable du vague, ou enfin par l'intoxication de l'animal par la pilocarpine(2). Depuis, cette loi a été de nouveau constatée pour le cœur des mammifères par d'autres auteurs, en particulier par LANGENDORFF (loc. cit.) sur les cœurs isolés par sa méthode et par CUSHNY et MATTHEWS(3).

L'isolement du cœur par notre procédé conduit aux mêmes résultats

(1) E. GLEY : *Recherches sur la loi de l'inexcitabilité périodique du cœur chez les mammifères.* Arch. de Physiologie, 1889, p. 499.

(2) E. GLEY : *Nouvelles expériences relatives à l'inexcitabilité périodique du cœur des mammifères.* Arch. de Physiologie, 1890, p. 436.

(3) A. R. CUSHNY et S. A. MATTHEWS : *On the effects of electrical stimulation of the mammalian heart.* Journ. of Physiology, vol. XXI, p. 213, 1897.

en ce qui concerne le cœur du chien. Le tracé ci-joint (fig. 2) en fait foi. On y voit que les excitations portées sur le myocarde en systole n'ont en

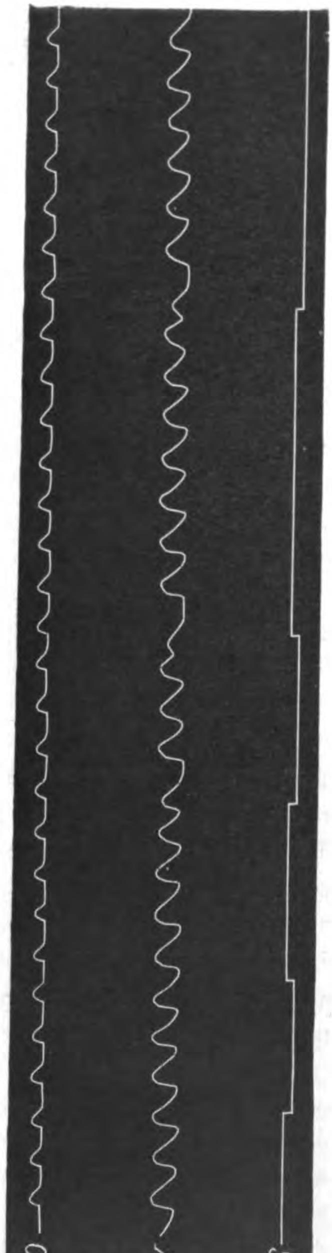


Fig. 2. — Cœur de chien isolé. Oreillette O, ventricule V, signal S. Effets des chocs d'induction sur les ventricules.



Fig. 3. — Cœur de chien isolé. Pression aortique (kymographion). En × contraction du cœur surajoutée sous l'influence d'un choc d'induction tombant sur le myocarde en diastole. (48 puls. par minute.)

rien troublé le rythme, tandis que celles qui sont tombées pendant la phase diastolique ont amené des systoles surajoutées dont chacune était

suivie d'un « repos compensateur ». Ce phénomène est aujourd'hui bien connu; nous n'avons aucun commentaire à y ajouter. Nous attirerons seulement l'attention sur la ligne du tracé de l'oreillette. On y constate que le rythme des contractions auriculaires ne présente aucun trouble appréciable à la suite des excitations qui sont efficaces sur les ventricules, ainsi que l'a signalé MEYER (1). La loi de l'inexcitabilité périodique se vérifie bien aussi, il est vrai, pour les oreillettes, comme l'a montré le même physiologiste, mais il faut pour cela que les excitations soient portées directement sur leurs parois. La conservation du rythme auriculaire, malgré l'altération du rythme ventriculaire, chez le chien, était à signaler par opposition à ce qui se passe chez le lapin et qui sera mentionné plus loin. Pour la comparaison avec les résultats des excitations du myocarde chez le lapin, mentionnons aussi l'effet produit sur la pression aortique par les contractions surajoutées. Si l'on adapte un kymographion au tronçon aortique d'un cœur de chien isolé (plus commodément à l'origine d'une carotide), chaque systole provoquée se traduit, comme il était aisé de le prévoir, par une oscillation de pression surajoutée, à laquelle fait suite une légère chute due au repos compensateur. Le phénomène se trouve inscrit dans le tracé (fig. 3).

2° *Lapin.* — Lorsque chez le lapin, quelques instants après l'isolement du cœur, le rythme des pulsations a subi un certain ralentissement, on peut avec la plus grande facilité et par la simple observation du myocarde, constater que les excitations mécaniques de la surface des ventricules déterminent une altération particulière du rythme, toujours la même, et ne se produisant que si l'excitation tombe à un instant précis et trés court de la révolution cardiaque. Il n'y a pour cela qu'à exercer un léger choc à la surface des ventricules avec l'extrémité mousse d'un stylet (un simple attouchement ou une compression graduelle ne produisent aucun effet, mais il suffit d'une percussion extrêmement faible pour irriter le myocarde). Or, on constate que tous les chocs tombant pendant toute la durée de la diastole et la plus grande partie de la phase systolique ne sont suivis d'aucune réaction et ne troublent en rien le rythme, mais qu'un choc tombant au moment précis où la systole finit et où va commencer le relâchement diastolique, détermine une altération du rythme consistant d'une manière très apparente en un allongement considérable de la diastole consécutive, un relâchement du myocarde et une augmentation notable

(1) MEYER : *L'inexcitabilité périodique de l'oreillette du chien.* Arch. de Physiologie, 1893, p. 184.

de la capacité des ventricules. L'excitation d'un point quelconque de la surface des ventricules produit cet effet; par contre, la percussion des oreillettes ou de la surface des gros vaisseaux (aorte et artère pulmonaire) ne donne rien. La limite de la région excitable à la base du cœur coïncide exactement avec la ligne où commence à apparaître le tissu musculaire des ventricules, comme il est facile de s'en convaincre, si l'on pratique une série de chocs sur l'artère pulmonaire en descendant progressivement vers l'infundibulum. Le résultat de l'excitation mécanique du myocarde à l'instant précis de la fin de la systole, paraît donc consister en un effet d'inhibition. Cet effet se traduit aussi partiellement sur les oreillettes. Si l'on suit attentivement des yeux le mouvement de retrait des auricules, au moment de leur systole, on peut s'apercevoir que la systole auriculaire qui suit un excitation efficace des ventricules, est moins profonde que normalement, c'est-à-dire qne le mouvement de retrait de l'auricule est moins accentué, en outre que cette systole paraît débuter un peu plus tôt que lorsque le rythme n'est point troublé.

Si, au lieu de chocs mécaniques, on emploie pour irriter le myocarde des chocs d'induction, le résultat observé est le même.

Cet effet de l'excitation de la surface ventriculaire chez le lapin qu'on peut déjà très bien apprécier de visu, doit se traduire semble-t-il par des tracés absolument démonstratifs, si l'on enregistre les mouvements du cœur par la méthode graphique. Cependant l'analyse du tracé des contractions ventriculaires obtenu en faisant reposer simplement à la surface du myocarde le style d'un tambour enregistreur, présente certaines difficultés, et elle conduirait même à une interprétation erronée des résultats si l'on s'en rapportait exclusivement à la lecture d'un tel tracé. Les tracés 4 et 5

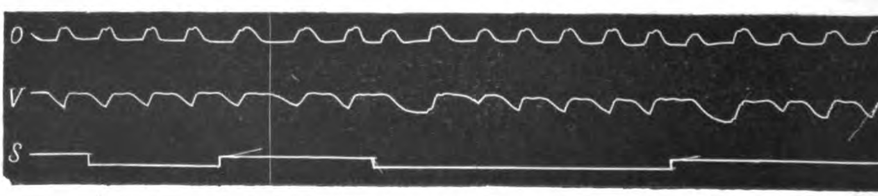


Fig. 4. — Cœur de lapin isolé. O, tracé de l'oreillette. V, des ventricules. S, signal. (72 puls. par minute). Effets des chocs d'induction sur le myocarde.

indiquent les effets produits par des chocs d'induction tombant à différents moments de la révolution cardiaque. La ligne O représente les contractions auriculaires enregistrées en faisant actionner la membrane d'un tambour par l'extrémité de l'auricule gauche saisie entre les mors d'une serre-fine, la ligne V le tracé des contractions ventriculaires enregistrées en

faisant reposer sur la surface du myocarde une pièce légère en liège garnissant l'extrémité du levier d'un autre tambour. Ces tracés montrent tout d'abord que les excitations qui tombent sur le myocarde à différents moments de la révolution cardiaque ne sont pas toutes suivies d'effet;

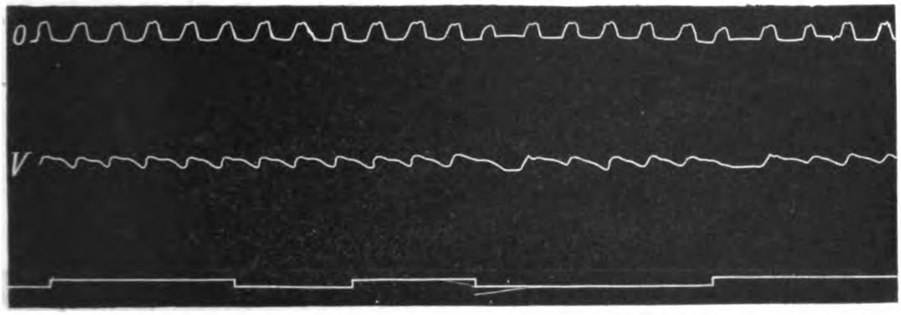


Fig. 5. — Cœur de lapin isolé. O, oreillette. V, ventricules. — Effets de chocs d'induction sur le myocarde (84 puls. par minute).

seules les excitations qui arrivent juste au moment où finit la systole et où va commencer la diastole amènent une modification du rythme. Cette altération du rythme s'accuse sur certains tracés des contractions ventriculaires par une courbe qui pourrait faire supposer qu'il s'agit ici, comme pour le cœur du chien, d'une contraction surajoutée. Ainsi sur le tracé de la fig. 4 où le sommet de la pulsation ventriculaire présente un plateau, on voit sous l'action d'une excitation efficace ce plateau s'allonger par l'adjonction d'un léger soulèvement qui simule une contraction supplémentaire, puis la ligne s'abaisser pour devenir horizontale sur une certaine étendue jusqu'au début de la systole suivante, donnant ainsi exactement l'aspect d'un « repos compensateur ». On peut remarquer aussi que la pulsation suivante présente une diastole moins profonde que les pulsations normales. Or la simple inspection du cœur ne permet pas d'apprécier cette systole supplémentaire et montre au contraire que la diastole débute aussitôt après l'excitation et n'est point coupée par une systole. Comment alors interpréter le léger soulèvement accusé par le style inscripteur au début de la diastole ? L'explication en est donnée par l'examen du tracé auriculaire. On voit sur la ligne O que la contraction de l'oreillette qui suit l'excitation, tout en présentant une amplitude moins considérable que la contraction normale, se produit un peu avant le moment où elle aurait eu lieu si le rythme n'avait point été troublé. Or si on remarque que cette systole auriculaire, qui anticipe un peu sur son moment physiologique, coïncide exactement avec le crochet que présente la ligne de la pulsation ventriculaire au début de la diastole, il devient très vraisemblable que ce

léger soulèvement des ventricules en diastole provient du flot de l'oreillette qui parvient dans leur cavité à cet instant. Le tracé de la fig. 5 où le sommet de la pulsation ventriculaire présente une forme un peu différente, vient encore à l'appui de cette manière de voir; la légère ondulation de la ligne diastolique ne peut assurément pas être considérée comme l'effet d'une pulsation supplémentaire, et provient selon nous du soulèvement des parois du ventricule en diastole par la poussée de l'ondée sanguine lancée par l'oreillette. Enfin nous avons encore dans le tracé de la pression aortique une preuve certaine que le phénomène provoqué par l'excitation du myocarde chez le lapin consiste bien uniquement en une diastole plus prolongée et plus profonde que la diastole normale (fig. 6 tracés A et B).

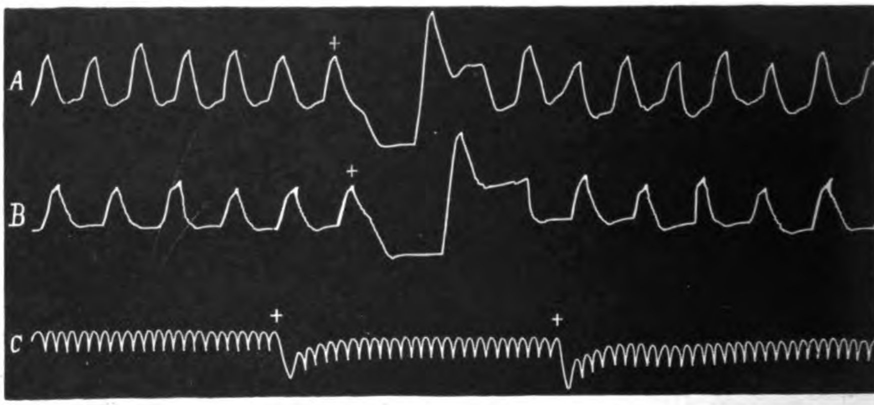


Fig. 6. — Cœur de lapin isolé. Tracé de la pression aortique (kymographion). A, deux heures après l'isolement du cœur (50 puls. par minute). B, idem un peu plus tard. C, tracé pris dans les mêmes conditions chez un autre lapin, quelques instants après l'isolement du cœur et intoxication par l'atropine. En + + effets des excitations mécaniques sur le myocarde.

Sous l'influence d'une excitation parvenant au myocarde au moment opportun, on voit la pression aortique tomber beaucoup au dessous des minima diastoliques et se maintenir un certain temps à ce niveau inférieur. Cette chute de pression qui traduit ainsi fidèlement l'existence d'une diastole profonde et prolongée est suivie d'une élévation brusque et considérable de la ligne du tracé dont le point culminant dépasse notablement les maxima systoliques. C'est qu'en effet la systole qui s'effectue alors envoie dans l'aorte la volumineuse ondée sanguine qui s'est accumulée dans le ventricule gauche pendant la diastole prolongée. Lorsque les battements du cœur sont encore très fréquents, le tracé est un peu différent, en ce que la diastole provoquée dure moins longtemps et est suivie d'une systole d'amplitude à peu près normale (fig. 6 tracé C). On

n'a qu'à comparer ces tracés avec celui de la pression aortique chez le chien représenté dans la fig. 3 où se trouve inscrite une pulsation surajoutée, pour être convaincu qu'il s'agit là de phénomènes entièrement différents.

Chez le lapin le résultat des excitations tombant sur le myocarde dans cet instant très court qui sépare la systole de la diastole, seul moment où ces excitations soient efficaces, est donc bien l'allongement de la diastole consécutive, ainsi que l'indiquait déjà clairement la simple observation du cœur.

Signalons enfin pour terminer une altération particulière du rythme cardiaque qui se produit chez le lapin dans certaines conditions, par exemple sous l'action d'une série de chocs d'induction répétés à courts intervalles. Comme le montre le tracé (fig. 7), ce trouble du rythme consiste

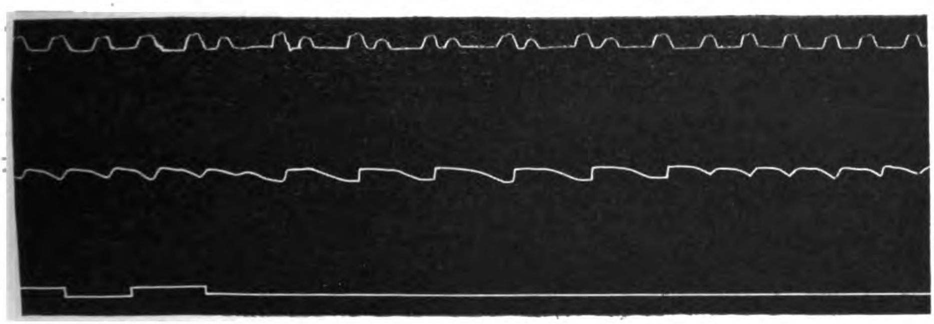


Fig. 7. — Cœur de lapin isolé. O, oreillette. V, ventricules. Effet consécutif d'une série de chocs d'induction rapprochés.

dans la production de deux systoles auriculaires rapprochées pour une seule systole ventriculaire. De ces deux systoles auriculaires, la première présente une amplitude normale, la seconde une amplitude plus faible. Il semble qu'il y ait ici un dédoublement de la systole auriculaire; mais en réalité il n'en est rien, et le phénomène résulte simplement de ce que la seconde systole auriculaire anticipe sur son moment physiologique. En somme, le trouble du rythme est le même que dans le cas analysé précédemment, et n'en diffère que par cette circonstance qu'il s'étend sur plusieurs révolutions cardiaques consécutives, au lieu de se limiter à une seule. Ce phénomène persiste plus ou moins longtemps et, après quelques pulsations, le cœur revient à son rythme normal.

Le trouble du rythme consécutif aux excitations du myocarde chez le lapin pouvant être interprété comme le résultat d'une action inhibitoire s'exerçant par l'intermédiaire des terminaisons du vague, il y avait naturellement lieu de rechercher si le même phénomène se produirait

encore sur un cœur empoisonné par l'atropine. Or, l'expérience montre que dans ces conditions, les vagues ayant complètement perdu leur action inhibitoire sur le cœur pour les courants les plus intenses, l'excitation directe des ventricules tombant à la fin de la systole amène encore l'arrêt diastolique. Ce phénomène persiste même quand la dose d'atropine injectée est bien supérieure à la quantité nécessaire pour paralyser les terminaisons intracardiaques des vagues (voyez fig. 6, tracé C).

De ce qui vient d'être exposé, il ne résulte pas cependant qu'on ne puisse en aucune circonstance observer sur le cœur du lapin la production d'une contraction surajoutée sous l'influence d'une excitation tombant en diastole, tout comme sur le cœur du chien. Ainsi, M. GLEY a pu constater ce phénomène sur le cœur de lapin refroidi, et nous l'avons observé aussi sur le cœur isolé, quand le nombre des pulsations était tombé très bas et que l'excitation des ventricules était suffisamment intense. Mais ce que nous avons décrit nous paraît bien correspondre au mode de réaction du cœur du lapin placé dans des conditions voisines de celles de l'état physiologique.

Quelques physiologistes ont d'ailleurs signalé cette excitabilité du myocarde à la période ultime de la systole, bien qu'ils n'aient pas donné une analyse rigoureuse des troubles du rythme qui en résultent. Ainsi, M. MAREY (1) s'exprime ainsi dans l'un de ses mémoires : « J'ai observé quelquefois qu'une excitation électrique du cœur en trouble les mouvements pendant un temps assez long. On observe alors une série de mouvements irréguliers qui se reproduisent périodiquement dans un ordre toujours le même, jusqu'à ce que reparaisse le rythme normal. Il m'a semblé que pour obtenir ces rythmes irréguliers et périodiques, il fallait que l'excitation arrivât au ventricule à un instant déterminé de sa révolution, et cet instant correspondrait à celui qui sépare la systole de la diastole du ventricule. » M. GLEY, qui cite ce passage, mentionne également que sur le cœur du chien des excitations suffisamment intenses tombant à la fin de la systole, en cet instant qui sépare la systole de la diastole ventriculaires, sont suivies d'une série de mouvements irréguliers quoique rythmés (2). D'autre part, le fait qu'une excitation du myocarde peut amener un allongement de la diastole consécutive au lieu d'une contraction surajoutée a été vu aussi par M. GLEY sur le cœur d'un chien ralenti par la pilocarpine, comme le prouve le passage suivant d'un de ses mémoires (3) : « Cependant j'ai

(1) MAREY : Journ. de l'Anatomie et de la Physiologie, 1877, p. 71.
(2) GLEY : Loc. cit. Arch. de Physiologie, 1889, p. 506.
(3) GLEY : Loc. cit Arch. de Physiologie, 1890, p. 439.

observé un certain nombre de fois... que l'excitation portée sur le myocarde pendant la phase d'excitabilité (diastole) détermine non pas une contraction, mais au contraire un allongement considérable de la diastole pendant laquelle elle a été produite; la systole suivante est alors très ample. »

Ainsi, ces deux faits d'une part de l'excitabilité du cœur à la fin de la systole, d'autre part de l'allongement de la diastole produit par une excitation tombant pendant la phase d'excitabilité, qui ont été observés indépendamment l'un de l'autre et comme résultats s'écartant de la loi générale, sur le cœur du chien ralenti, constituent la règle physiologique pour le cœur du lapin, d'après nos propres observations.

b) ÉTUDE DE L'ACTION DES POISONS SUR LE CŒUR ISOLÉ.

L'isolement cardio-pulmonaire pratiqué par le procédé que nous avons exposé est susceptible de fournir des résultats très intéressants pour l'étude des poisons cardiaques chez les mammifères. Nous nous bornerons ici à indiquer le parti que l'on peut en tirer.

Le poison dilué dans une quantité d'eau aussi faible que possible, afin de réduire au minimum le trouble que pourrait entraîner le simple accroissement de la masse sanguine en circulation, est injecté avec une seringue de Pravaz, soit directement dans l'aorte par le bout central d'une des carotides, soit dans une des veines caves, et l'on inscrit la pression aortique à l'aide du kymographion appliqué à l'autre carotide. Ce dernier doit être chargé avec de l'extrait de sangsue pour empêcher la coagulation du sang dans la canule; mais comme cet extrait exerce une action toxique nullement négligeable sur le myocarde et qu'il peut se mélanger avec le sang de la préparation, il faudra toujours l'employer très dilué. Après l'injection du poison les effets de l'intoxication du cœur se traduisent très rapidement par des modifications de la ligne du tracé. Par exemple dans une expérience où l'on injecta par une veine cave une dose extrêmement faible de strophantine (0.00004 gr.) on vit le cœur succomber très rapidement et brusquement à l'intoxication, après avoir présenté une phase de renforcement de ses systoles. La pression aortique qui était primitivement de 9 cm. de Hg monta graduellement à 11 cm. en même temps que chacune des pulsations devenait plus énergique, ce qui était d'ailleurs déjà parfaitement appréciable à la seule inspection du cœur. Puis, tout à coup, sans aucune période de transition, la pression tomba à une valeur très faible et le cœur ne présenta plus avant de s'arrêter complètement, que quelques contractions irrégulières, impuissantes à chasser le sang dans l'aorte (tracé fig. 8).

Nous n'insisterons pas autrement sur ces expériences d'intoxication

du cœur isolé qui pourront faire l'objet d'un exposé détaillé dans un travail spécial. Nous mentionnerons seulement pour terminer une expérience que nous avons faite dans le but d'étudier la résistance du cœur à l'asphyxie. Ainsi que nous l'avons signalé plus haut, lorsqu'on

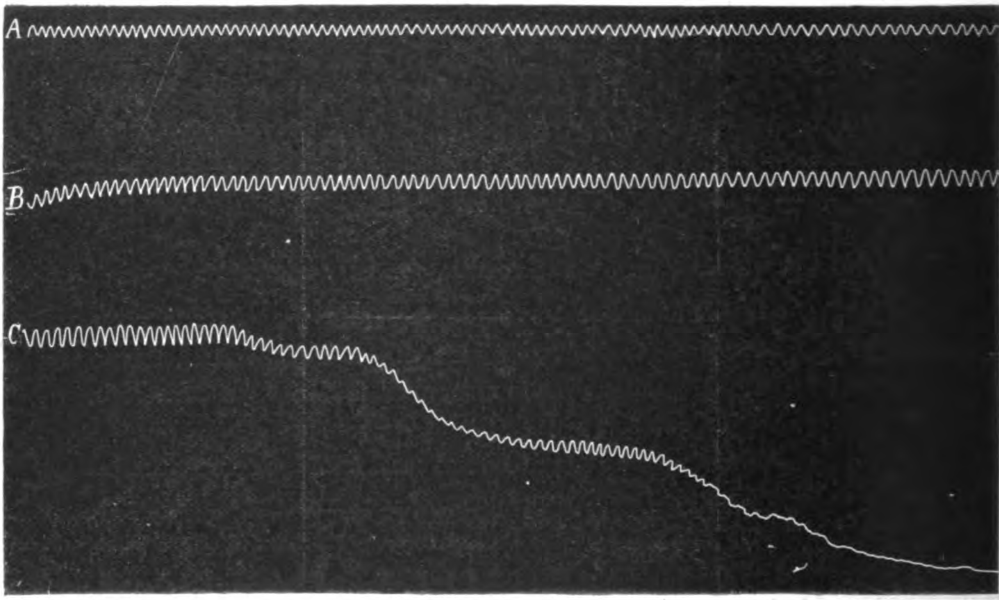


Fig. 8. — Cœur de lapin isolé. — Pression aortique. Tracé du kymographion. A, tracé normal. Pression 9 cm. Hg. B, aspect du tracé quelques instants après intoxication par la strophantine La pression monte à 11 cm. Hg. C, Mort du cœur.

interrompt l'apport d'oxygène à la préparation cardio-pulmonaire, le cœur continue encore à se contracter pendant un temps fort long : cela tient à ce qu'il ne consomme que lentement la provision d'oxygène que renferme le sang de la préparation, au moment où l'on arrête la respiration artificielle. Telle est donc la résistance du cœur à l'asphyxie lorsqu'il est seul en cause, c'est-à-dire lorsqu'il ne reçoit pas le sang asphyxique des autres organes du corps. Mais d'autre part on sait que le cœur succombe très rapidement lorsqu'il participe à l'asphyxie générale du corps. Voyons donc quelle sera la durée de la survie d'un cœur isolé si on lui fournit d'emblée le sang asphyxique provenant des autres organes du corps. M. CH. RICHET dans son mémoire sur la « mort du cœur dans l'asphyxie » (1), arrive à cette conclusion que « ce qui dans l'asphyxie détermine la mort du cœur, ce n'est pas l'absence d'oxygène, c'est la

(1) CH. RICHET : *La mort du cœur dans l'asphyxie chez le chien.* Arch. de Physiologie, 1894, p. 653.

formation, par le fait de la contraction musculaire d'un poison qui serait détruit par l'oxygène (ou bien, ce qui revient à peu près au même, c'est l'usure d'une substance qui ne pourrait se reproduire que par le fait de l'oxygène) ». A notre avis le principal poison qui agit sur le cœur dans l'asphyxie n'est autre que l'acide carbonique, mais nous pensons en outre qu'un des facteurs essentiels qui interviennent dans l'arrêt du cœur asphyxié est la chute de la pression aortique au dessous de la valeur nécessaire pour entretenir la circulation coronaire. Les systoles du cœur intoxiqué par le sang asphyxique faiblissent; d'autre part les vaisseaux périphériques se paralysent : d'où il résulte que la pression aortique tombe. Mais cette chute de la pression aortique entraîne elle-même un affaiblissement des systoles : c'est un cercle vicieux. Or, si cette chute de la pression sanguine dans les artères coronaires est bien un des facteurs qui interviennent dans l'arrêt du cœur succombant à l'asphyxie générale du corps, on doit s'attendre à ce que la survie d'un cœur asphyxié soit notablement plus longue quand on élimine la cause périphérique de la baisse de tension, c'est-à-dire quand on isole le cœur par notre procédé, tout en lui fournissant du sang asphyxique. Dans ce cas la valeur de la tension aortique sera conditionnée uniquement par la force des systoles. Nous avons réalisé l'expérience chez le lapin de la façon la plus simple. Le cœur est isolé par le procédé qui a été décrit, mais on laisse libres la veine cave inférieure et la crosse de l'aorte, en se tenant prêt toutefois à les obturer au moment opportun. Dans ces conditions la circulation est supprimée dans la tête et les membres supérieurs, mais elle continue à se faire dans tout le train postérieur de l'animal. Alors on arrête la respiration artificielle. Très rapidement le sang devient noir dans les artères coronaires, le cœur présente les signes de l'asphyxie, ses cavités se laissent dilater et gorger de sang noir, la pression aortique tombe peu à peu à une valeur très faible et en quatre ou cinq minutes le cœur s'arrête. On peut alors rétablir la respiration artificielle, le cœur reste impuissant à se vider. Mais plaçons maintenant une pince sur l'aorte et chassons dans la crosse le sang contenu dans le ventricule gauche en comprimant rythmiquement les parois du cœur entre les doigts; quelques unes de ces systoles artificielles suffiront pour remettre le cœur en marche et nous pourrons ensuite, en relâchant graduellement la pince aortique, rétablir la circulation dans le train postérieur. Au bout de quelques instants, lorsque le cœur est complètement revenu de cette première épreuve, recommençons l'expérience en arrêtant de nouveau la respiration artificielle; mais cette fois n'attendons pas que le cœur soit devenu complètement impuissant à se vider et, un

peu avant l'instant où il succomberait, isolons-le en posant une pince sur l'aorte et une autre sur la veine cave. Ayant ainsi emprisonné dans la préparation cardio-pulmonaire une certaine quantité de sang asphyxique, observons ce qui va se passer, sans rétablir la respiration artificielle. Nous verrons immédiatement la tension aortique se relever et le cœur continuer encore à battre avec force pendant un temps relativement long. Ainsi dans une expérience le cœur asphyxié-isolé battit pendant dix minutes et au bout de ce temps revint spontanément à son rythme primitif lorsqu'on rétablit la respiration artificielle, alors que auparavant, lorsqu'il était encore en connexion avec les vaisseaux du train postérieur, il avait succombé à l'asphyxie en cinq minutes et au bout de ce temps était devenu incapable de reprendre spontanément ses battements avec le rétablissement de l'insufflation pulmonaire.

On voit donc que la résistance du cœur à l'asphyxie est notablement accrue lorsque le sang asphyxique s'accumule sous pression dans l'aorte, et que par conséquent dans l'explication de la mort du cœur par asphyxie, il faut faire une place à un nouveau facteur : la chute de la pression aortique au dessous de la valeur capable d'entretenir la circulation coronaire.

M. Richet, dans ses expériences, a vu le cœur du chien asphyxié succomber très rapidement, malgré la reprise de la respiration artificielle avant l'arrêt complet des battements. Mais n'était-ce pas là la conséquence de la chute de la pression aortique que le cœur affaibli était impuissant à relever? Car nous avons pu aussi chez le chien faire rebattre le cœur complètement arrêté par asphyxie, quoique cette expérience réussisse plus difficilement que chez le lapin. Chez un chien de 10 kgr., le cœur ayant été préparé pour l'isolement (ligature des vaisseaux de la crosse et de la veine cave supérieure), et la circulation continuant à se faire dans le train postérieur, l'asphyxie fut poussée jusqu'à l'arrêt du cœur. Alors l'aorte et la veine cave inférieure furent obturées et la respiration artificielle rétablie. Le cœur restant inerte, on pratiqua le « massage » des ventricules; au bout de quelques secondes, les contractions rythmiques reparurent et elles continuèrent à s'effectuer spontanément avec une grande énergie. Une heure après on comptait encore 76 pulsations à la minute.

II. — Isolement complet du cœur.

Extirper le cœur de la poitrine après la ligature de tous ses vaisseaux, puis sur ce cœur encore palpitant sur la table d'expérience pratiquer dans ses cavités une circulation artificielle de sang défibriné pour entretenir ses battements, et cela avec la même facilité que s'il s'agissait d'un cœur de

tortue, pourrait paraître au premier abord une entreprise irréalisable chez les mammifères. Cette expérience en effet se heurte à deux difficultés qu'on ne rencontre pas pour le cœur des animaux à sang froid : d'abord la disparition rapide de l'irritabilité du myocarde ainsi isolé et en second lieu la séparation des deux cavités ventriculaires par une cloison étanche. Cette dernière circonstance, il est vrai, ne constitue pas une réelle difficulté, car on peut très simplement faire communiquer les deux cœurs par un tube reliant l'artère pulmonaire à l'oreillette gauche. Mais le véritable obstacle à la réussite de l'expérience est l'affaiblissement des contractions du myocarde et leur disparition pendant le temps nécessairement assez long que l'on met à relier ainsi les deux cœurs. Cette difficulté peut être surmontée de deux manières différentes, soit en augmentant artificiellement l'irritabilité du myocarde, soit en faisant reparaître cette irritabilité sur le cœur arrêté.

Dans des expériences sur les effets de l'intoxication par la nicotine, nous avons remarqué à la suite de quelques observateurs (ROUGET (1), WERTHEIMER (2)), que ce poison avait la propriété d'augmenter dans une mesure considérable l'irritabilité du myocarde, en ce sens qu'un cœur empoisonné par la nicotine continue à effectuer de fortes systoles pendant un temps très long après qu'il a été arraché de la poitrine. A ce propos nous devons faire observer que la nicotine n'étant pas à proprement parler un poison cardiaque, on peut, ainsi que M. RICHET (3) l'a montré pour d'autres poisons convulsivants, en injecter de fortes quantités chez un animal soumis à la respiration artificielle, sans tuer le cœur. Ainsi, chez un chien qui avait reçu en injection intraveineuse la dose énorme de 12 grammes de nicotine, dose infiniment supérieure à celle qui est nécessaire pour annihiler le fonctionnement des centres nerveux, le cœur continuait à battre avec une parfaite régularité et, chose plus surprenante, maintenait encore la pression carotidienne à 11—12 cm. de mercure. Après avoir constaté la persistance de l'irritabilité du myocarde nicotinisé, nous avons eu l'idée de la faire servir à la réalisation d'une circulation artificielle à travers les cavités cardiaques. Un chien ayant été intoxiqué par une forte dose de nicotine, injectée dans ses vaisseaux par portions successives jusqu'à disparition des convulsions, le cœur fut extrait de la poitrine après ligature de tous ses vaisseaux afférents et efférents et résection des deux

(1) ROUGET : Journ. de Brown-Séquard, 1860, p. 569.

(2) WERTHEIMER et COLAS : Arch. de Physiologie. 1891.

(3) CH. RICHET : *Les poisons convulsivants*. Arch. internat. de Pharmacodynamie 1898, p. 293.

poumons, puis on fit communiquer les deux cœurs de la façon suivante. Un tube de caoutchouc muni à chaque extrémité d'une canule de verre fut rempli d'extrait de sangsue; une des canules fut ensuite fixée dans l'artère pulmonaire momentanément obturée au dessous par une pince, l'autre canule engagée dans l'oreillette gauche par une petite ouverture de l'auricule; puis on rétablit la communication des deux cœurs en enlevant la pince placée sur l'artère pulmonaire. Cela fait, une canule reliée à un vase contenant du sang défibriné fut fixée dans la veine cave inférieure, et une autre canule munie d'un long tube en caoutchouc dont on pouvait à volonté élever l'orifice d'écoulement fut fixée dans l'aorte. Pendant toutes ces opérations qui exigèrent au moins vingt minutes, le cœur ne cessa point de se contracter avec force. Il suffit alors de laisser arriver le sang défibriné dans les cavités cardiaques pour réaliser une circulation absolument analogue à celle qu'aurait donnée un cœur de tortue. Le ventricule gauche se contractait avec force et élevait le sang dans un réservoir supérieur; quand celui-ci était plein on en versait le contenu dans le réservoir d'alimentation; de la sorte avec une quantité de sang d'un demi litre environ, sans aucune réoxygénation, le cœur continua à se contracter et à travailler pendant plus d'une heure. D'après cet essai nous pensons que l'on pourrait obtenir des résultats bien meilleurs en fournissant au cœur un sang continuellement réoxygéné et maintenu à une température convenable.

Il est vraisemblable aussi que d'autres poisons que la nicotine permettraient la réalisation de cette expérience, par exemple l'extrait de capsules surrénales dont l'action excitante sur le myocarde est aujourd'hui bien connue et se manifeste d'une manière très remarquable sur le cœur isolé.

Mais maintenant n'est il point possible de réaliser la même expérience sur un cœur normal? Assurément si l'on pouvait opérer assez vite pour que le cœur se contractât encore lorsque tous les préparatifs sont achevés, il n'y aurait qu'à laisser arriver le sang dans l'oreillette droite pour que l'expérience réussit. Or, là est précisément la difficulté. Pour que le ventricule gauche ait encore la force de lancer le sang dans l'aorte et de l'y accumuler sous pression, il faudrait que toutes les canules fussent mises en place et fixées avec une rapidité et une dextérité merveilleuses. Mais puisque nous savons aujourd'hui que le cœur peut être ranimé par une injection de sang dans les artères coronaires, qu'importe qu'il ait perdu la propriété de se contracter, avant que tous les préparatifs de l'expérience soient terminés; il n'y aura qu'à le relancer par une circulation pratiquée selon le procédé de LANGENDORFF, puis, lorsque les contractions auront

repris de la force, à laisser arriver le sang dans les cavités, pour que la circulation continue à s'opérer par le jeu même des systoles et diastoles cardiaques. En somme, le cœur est comparable, dans ce cas, à une machine dont on doit lancer le volant pour la mise en marche. Nous avons réalisé l'expérience chez le lapin de la manière suivante. L'animal est sacrifié par hémorrhagie, puis le cœur est extrait de la poitrine (après ligature de tous les gros vaisseaux, pour éviter l'entrée de l'air dans ses cavités). On établit alors la communication entre l'artère pulmonaire et l'oreillette gauche de la manière précédemment indiquée, à l'aide d'un tube rempli au préalable de sang défibriné. Puis on engage dans la crosse de l'aorte une canule en T. Une des branches de cette canule est en rapport par un tube de caoutchouc avec un vase contenant du sang défibriné et placé à une certaine hauteur, suivant la pression que l'on désire obtenir. L'autre branche est également munie d'un tube de caoutchouc destiné au départ du sang et dont on peut élever plus ou moins l'orifice d'écoulement. Tout ce système de tubes ainsi que la canule en T doit être au préalable bien purgé d'air, puis on y maintient le sang en plaçant des pinces sur les deux tubes. D'autre part, on a à sa disposition un autre vase contenant du sang défibriné, d'où part un tube avec canule terminale prête à être fixée dans une veine cave. Pendant tous ces préparatifs, le cœur est absolument arrêté, flasque et vide de sang. Il n'est pas besoin de se presser, car on sait que le cœur peut être ranimé au bout d'un temps fort long après l'arrêt. Quand tout est prêt, on enlève la pince placée sur le tube qui relie l'aorte au vase à pression ; le sang distend l'aorte, injecte les vaisseaux coronaires, et pour le laisser échapper, on incise la veine cave inférieure. Aussitôt le cœur se remet à battre. Lorsque ses systoles ont acquis de la force, on laisse arriver le sang dans l'oreillette droite en engageant la canule du vase d'alimentation dans la veine cave ; on replace immédiatement la pince sur le tube reliant la canule aortique au vase à pression, maintenant devenu inutile, et on ouvre le tube de cette même canule destiné au départ du sang envoyé par le ventricule gauche. Le cœur est alors lancé et continue à entretenir lui-même la circulation dans ses cavités.

On voit par cette dernière expérience qu'à l'aide d'un dispositif très simple et qu'il serait assurément facile de perfectionner, on peut se servir du cœur des mammifères tout aussi bien que de celui des animaux à sang froid, pour une circulation artificielle à travers ses cavités.

Montpellier, 12 mai 1899.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE DES FARBENFABRIKEN VORMALS FRIEDR. BAYER ET C° A ELBERFELD.

Les Analeptiques de la Respiration

PAR

LE Dr IMPENS.

Existe-t-il un véritable analeptique de la respiration? Il ne manque certainement pas de substances auxquelles on attribue une action excitante sur cette fonction de l'organisme. Mais je crois qu'il est bien permis de douter de leur valeur, en présence du peu d'intérêt que l'on a accordé jusqu'ici à la question, et surtout des nombreuses difficultés et causes d'erreur inhérentes à l'étude des modifications subies par la respiration sous l'influence des médicaments. Et pourtant, que de services ne pourraient rendre de tels agents, dans les intoxications, dans maintes affections pulmonaires, et principalement dans les cardiopathies, où les troubles de la petite circulation retentissent si gravement sur le travail du cœur déjà surmené!

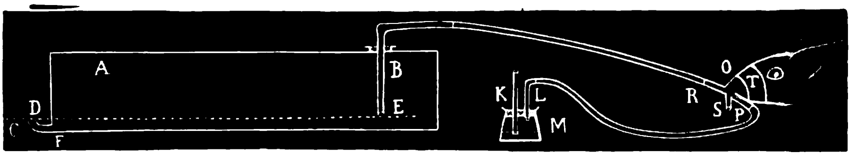
Il existe toutefois une méthode qui nous permet de nous rendre compte, avec un degré suffisant d'exactitude, de l'action des médicaments sur l'appareil respiratoire : en mesurant la quantité d'air déplacé à chaque respiration, on arrive à une évalution assez précise de la ventilation pulmonaire. Ce que nous demandons à un analeptique, c'est d'activer les échanges gazeux dans le poumon; que nous importe sans cela, que les mouvements respiratoires augmentent d'amplitude ou de fréquence? Cette mesure peut s'obtenir de diverses manières. L'ancien appareil, dit de « la Bouteille », tant employé, tendait à ce but; mais avec quelle inexactitude! La trachéotomie de l'animal en expérience, la respiration dans un récipient clos, où l'air se vicie immédiatement, l'inscription au moyen d'un tambour de MAREY, autant de causes de trouble et d'erreur; l'aéropléthysmographe

de GAD semblait un perfectionnement, en ce sens que les volumes d'air déplacé auraient été plus exactement enregistrés. Quelques essais faits avec cet appareil m'ont convaincu du contraire : au moyen d'un tube bien calibré et gradué, rempli d'eau, et d'un arrangement me permettant de faire varier à volonté le niveau de l'eau dans ce tube, j'ai lancé dans l'aéropléthysmographe une quantité d'air déterminée; j'ai noté avec précision les excursions de l'aiguille inscriptrice de l'appareil; les communications entre le tube gradué et l'appareil ont été rendues aussi courtes et larges que possible pour éviter l'action perturbatrice d'une trop longue transmission par l'air. Il m'a été possible de constater de cette façon, que les volumes d'air enregistrés, pour une même quantité expulsée du tube gradué, variaient considérablement selon que cet air était déplacé lentement ou rapidement; un seul déplacement brusque ou rapide donnait une inscription beaucoup trop grande; par contre, une série de petits déplacements rapides était à peine visible, la transmission par l'air étant trop lente. Enfin, l'appareil, quoique muni d'un très long levier inscripteur, s'est montré fort peu sensible : un déplacement d'air de 28 c.c. était représenté par une hauteur de 13 millimètres; un déplacement de un à deux c.c., par à peine 1 millimètre. Quelle valeur attribuer à pareille mensuration? En outre, l'aéropléthysmographe nécessite encore l'emploi d'une bouteille, réservoir d'air pour l'animal; ce réservoir, formant un coussin de gaz, amortit les excursions du levier inscripteur; du reste, tous les autres défauts attribués au système de la « Bouteille » persistent.

L'emploi d'un masque hermétiquement appliqué sur le museau de l'animal a permis d'éviter une mutilation dont l'influence perturbatrice sur le fonctionnement de l'appareil respiratoire rendait les résultats des expériences sans valeur; la combinaison d'un système de soupapes légères, permettant de fournir au poumon un air toujours renouvelé, a été un progrès considérable; la mesure de l'air expiré au moyen d'un compteur à gaz perfectionné, semblait devoir donner de bons résultats; mais cet instrument présente par sa construction même une trop forte résistance au mouvement de l'air expiré, résistance qui influe fortement sur le rythme et l'amplitude de la respiration.

Un appareil, enfin, qui évite la plupart de ces défauts est celui imaginé par M. le professeur DRESER. En voici la description, tel que je l'ai modifié et tel que je l'ai employé dans mes recherches. Il consiste en un grand flacon de Mariotte A, dont le diamètre vertical est aussi petit que possible, afin d'éviter la distension de l'air par le poids de l'eau qu'il contient.

Ce flacon est muni d'un tube B, de fort diamètre, par lequel l'air expiré pénètre, d'une tubulure encore plus large C, recourbée, dont l'ouverture supérieure D se trouve exactement au même niveau que l'ouverture E du tube B. L'animal en expérience se trouve couché sur un



« Brett », auquel il est lâchement lié pour ne pas gêner sa respiration, et soigneusement couvert pour éviter son refroidissement; un masque composé d'un entonnoir O, muni de trois tubulures R, S, P, est fixé au museau par la bande de caoutchouc circulaire T, qui ferme le tout hermétiquement. La tubulure R conduit au tube B du flacon de Mariotte; la tubulure P à la soupape M, construite au moyen d'un petit vase large M, fermé par un bouchon donnant passage aux deux tubes K et L; K plonge dans l'eau que le vase contient, L ne depasse guère le bouchon inférieurement et communique avec le masque. Le jeu de la soupape est facile à comprendre; il est important que le tube K plonge le moins possible dans l'eau pour éviter toute résistance au passage de l'air. La tubulure S du masque est coiffée d'un embout de caoutchouc; elle reste ouverte dans les intervalles qui séparent les diverses observations que l'on veut faire; quand on veut mesurer l'amplitude de la respiration, on ferme cette tubulure en comprimant l'embout entre les doigts; l'air nécessaire à l'inspiration pénètre alors par la soupape et la tubulure P; l'air expiré s'échappe par R et passe par B dans le flacon de Mariotte où il déplace un volume d'eau égal au sien; cette eau s'écoule par C, où elle est recueillie dans un récipient; on mesure la quantité expulsée toutes les 30 secondes. Il est clair que la circulation de l'air et le déplacement de l'eau doivent se faire sans résistance, puisque les ouvertures E et D sont à un même niveau; on pourrait même rendre la résistance négative, si je puis m'exprimer ainsi, en élevant l'ouverture E au dessous du niveau de D. Dans le schéma que j'ai donné de l'appareil, les tubes qui relient la soupape et le flacon de Mariotte au masque ont été dessinés beaucoup trop longs; il est absolument nécessaire de réduire leur longueur au minimum pour éviter la résistance que peut opposer le frottement au passage de l'air.

Qu'il me soit permis maintenant d'exposer quelques résultats que j'ai obtenus avec cet appareil; je me suis intéressé surtout aux principaux médicaments considérés comme excitants de la respiration; j'ai naturellement laissé de côté ceux qui ne présentent aucun intérêt pratique.

I. Essais avec la Caféïne.

1. Lapin de 2340 gr. :

TEMPS	Fréquence respiratoire en 30″	Volume total expiré en 30″	Volume par expiration	VARIA
de 4 h. 30′	28	540 c.c.	19,3 c.c.	Respiration normale ; chiffres moyens.
à 4 h. 48′	30	650 »	21,6 »	
4 h. 49′				Injection hypodermique de 2 centigr. de caféïne.
4 h. 55′	39	685 »	17,5 »	
4 h. 58′	38	715 »	18,8 »	
5 h.	37	610 »	16,4 »	
5 h. 2′	31	565 »	18,2 »	
5 h. 6′	27	490 »	18,2 »	
5 h. 8′	28	560 »	20 »	
5 h. 10′	28	550 »	19,6 »	
5 h. 15′	30	590 »	19,6 »	

2. Lapin de 2610 gr. :

TEMPS	Fréquence en 30″	Volume par 30″	Volume par expiration	VARIA
de 8 h. 55′				
à 9 h. 7′	28	640 c.c.	22,8 c.c.	Respiration normale moyenne.
9 h. 8′				Injection hypodermique de 2 centigr. de caféïne.
9 h. 15′	28	630 »	22,4 »	
9 h. 25′	28	645 »	23 »	
9 h. 27′	30	680 »	22,6 »	
9 h. 29′	32	745 »	23,2 »	
9 h. 31′	30	640 »	21,3 »	
9 h. 33′	28	685 »	24,4 »	
9 h. 34′	30	760 »	25,3 »	
9 h. 36′	27	640 »	23,7 »	
9 h. 50′	28	695 »	24,8 »	
9 h. 52′	28	660 »	23,6 »	

3. Lapin de 1680 gr. :

TEMPS	Fréquence en 30″	Volume par 30″	Volume par expiration	VARIA
de 10 h. 40′				
à 10 h. 59′	32	650 c.c.	20,3 c.c.	Respiration normale moyenne.
11 h.				Injection hypodermique de 2 centigr. de caféïne.
11 h. 8′	31	675 »	21,7 »	
11 h. 10′	30	540 »	18 »	
11 h. 12′	30	550 »	18,3 »	
11 h. 13′	29	555 »	19,1 »	
11 h. 14′	29	530 »	18,25 »	
11 h. 16′	27	512 »	18,94 »	
11 h. 18′	30	585 »	19,5 »	
11 h. 21′	28	560 »	20 »	
11 h. 23′	27	525 »	19,4 »	
11 h. 25′	27	540 »	20 »	
11 h. 27′	27	490 »	18,15 »	

4. Lapin de 2050 gr. :

TEMPS	Fréquence par 30″	Volume par 30″	Volume par expiration	VARIA
de 9 h. 5′	25	520 c.c.	20,8 c.c.	Respiration normale moyenne.
à 9 h. 15′	25	530 »	21,2 »	
9 h. 16′				Injection hypodermique de 5 centigr. de caféïne.
9 h. 23′	28	530 »	18,9 »	
9 h. 25′	29	580 »	20 »	
9 h. 27′	28	530 »	18,9 »	Animal agité; réflexes exagérés.
9 h. 30′	28	630 »	22,5 »	
9 h. 32′	26	540 »	20,8 »	Mouvements.
9 h. 34′	27	565 »	20,9 »	
9 h. 37′	27	610 »	22,6 »	Surexcitation.
9 h. 39′	23	490 »	21,3 »	
9 h. 42′	24	520 »	21,6 »	
9 h. 44′	24	520 »	21,6 »	
9 h. 46′	23	460 »	20 »	
9 h. 49′	23	490 »	21,3 »	
9 h. 51′	24	490 »	20,4 »	
9 h. 55′	26	585 »	22,4 »	Mouvements.
9 h. 59′	25	580 »	23,2 »	
10 h. 2′	24	500 »	20,8 »	
10 h. 4′	24	480 »	20 »	
10 h. 7′	25	580 »	23,2 »	
10 h. 9′	25	540 »	21,6 »	

5. Lapin de 1750 gr. :

TEMPS	Fréquence par 30″	Volume par 30″	Volume par expiration	VARIA
de 9 h. 15′	27	520 c.c.	19,2 c.c.	Respiration normale moyenne.
à 9 h. 41′	27	490 »	18,1 »	
9 h. 43′				Injection hypodermique d'un décigr. de caféïne.
9 h. 47′	25	490 »	19,6 »	
9 h. 50′	25	470 »	18,8 »	
9 h. 52′	26	460 »	17,6 »	
9 h. 59′	30	690 »	23 »	Convulsions violentes; mouvements désordonnés.
10 h. 3′	33	730 »	22,1 »	
10 h. 9′	36	830 »	23 »	
10 h. 11′	32	760 »	23,7 »	
10 h. 13′	41	886 »	21,6 »	
10 h. 18′				Injection hypoderm. de 2 milligr. d'héroïne.
10 h. 23′	29	580 »	20 »	
10 h. 25′	22	430 »	19,5 »	Petite convulsion.
10 h. 26′				Petite convulsion.
10 h. 28′	21	410 »	19,5 »	Les convulsions ont disparu.
10 h. 34′	17	300 »	17,65 »	
10 h. 35′	16	270 »	16,8 »	
10 h. 38′	15	250 »	16,6 »	

Il résulte de ces expériences qu'à la dose de 2 centigrammes chez un lapin de moyen poids, la caféïne est capable de produire une légère augmentation, inconstante d'ailleurs, de la fréquence respiratoire; le

volume total expiré augmente également, mais aussi d'une façon inconstante, et ne correspondant pas à l'élévation de la fréquence, de sorte que le volume d'air introduit à chaque inspiration est rarement augmenté et plutôt amoindri. Cette augmentation de fréquence et de volume total peut même faire défaut et être remplacée par une réduction comme on le voit pour le lapin n° 3. A la dose de 5 centigrammes, nous obtenons les mêmes effets. Ces doses ne produisent chez le lapin qu'une légère surexcitation. Dans le dernier essai nous avons donné suffisamment de caféïne pour produire des convulsions; ici seulement nous remarquons une élévation notable de la fréquence, du volume total et du volume de chaque expiration : mais nous voyons en même temps que cette élévation correspond aux convulsions; en dehors de celles-ci, il y a plutôt réduction; de même lorsque nous donnons à l'animal une dose de narcotique suffisante pour calmer ses convulsions, l'amplitude et la fréquence respiratoires redeviennent normales, pour descendre plus bas encore, subissant l'influence du narcotique, qui malgré sa faible dose jugule entièrement l'action de la caféïne. La caféïne ne peut donc être considérée comme analeptique de la respiration.

II. Essais avec le Camphre.

1. Lapin de 2320 gr. :

TEMPS	Fréquence par 30″	Volume par 30″	Volume par expiration	VARIA
de 11 h. 50′	19	380 c.c.	20 c.c.	Respiration normale moyenne.
à 11 h. 54′	18	365 »	20,2 »	
11 h. 58′				Injection hypoderm. de 50 centigr. de camphre.
12 h. 3′	17	375 »	22 »	
12 h. 5′	20	390 »	19,5 »	
12 h. 7′	17	330 »	19,4 »	L'animal est très surexcité; réflexes exagérés.
12 h. 9′	16	350 »	21,8 »	
12 h. 12′	18	350 »	19,4 »	
12 h. 16′	16	340 »	21,2 »	
12 h. 19′	15	340 »	22,6 »	

2. Lapin de 2140 gr. :

TEMPS	Fréquence par 30''	Volume par 30''	Volume par expiration	VARIA
de 2 h. 54'	19	350 c.c.	18,4 c.c.	Respiration normale moyenne.
à 3 h. 5'	20	350 »	17,5 »	
3 h. 28'				Injection hypodermique de 1 gr. de camphre.
3 h. 30'	19	350 »	18,4 »	
3 h. 32'	22	390 »	17,7 »	
3 h. 36'	20	360 »	18 »	Forte agitation; réflexes exagérés.
3 h. 38'	18	380 »	21,1 »	
3 h. 48'				Injection d'encore 1 gr. de camphre.
3 h. 50'	19	375 »	19,7 »	
3 h. 52'	21	365 »	17,3 »	
3 h. 56'	23	400 »	17,3 »	Convulsions.
3 h. 59'	18	340 »	18,8 »	
4 h. 1'	19	380 »	20 »	
4 h. 3'	23	470 »	20,4 »	Convulsions.
4 h. 5'	20	400 »	20 »	
4 h. 22'	20	440 »	22 »	
4 h. 25'	20	320 »	16 »	
4 h. 27'	16	400 »	25 »	Respiration très irrégulière.
4 h. 30'	16	300 »	18,7 »	
4 h. 34'	15	320 »	21,3 »	

A la dose de 50 centigr. le camphre n'a eu aucune influence notable sur la respiration; à la dose d'un gramme non plus; un second gramme injecté, a produit des convulsions qui n'ont pourtant guère exagéré la respiration; une légère diminution de fréquence et du volume total a suivi la période de convulsions; en somme pas d'action analeptique.

III. Essai avec l'Oxycamphre.

Lapin de 2200 gr. :

TEMPS	Fréquence par 30''	Volume par 30''	Volume par expiration	VARIA
de 5 h. 2'	28	360 c.c.	12,8 c.c.	Respiration normole moyenne.
à 5 h. 14'	26	360 »	13,8 »	
5 h. 16'				Injection hypodermique d'oxycamphre : 1 gr.
5 h. 25'	28	390 »	13,9 »	
5 h. 29'	23	360 »	15,6 »	Réflexes exagérés; agitation.
5 h. 30'	21	335 »	15,9 »	
5 h. 34'	23	360 »	15,6 »	
5 h. 38'				Injection d'encore 1 gr. d'oxycamphre.
5 h. 49'	20	360 »	18 »	
5 h. 51'	19	390 »	20,5 »	Réflexes très exagérés.
5 h. 52'	19	410 »	21,5 »	
5 h. 53'	18	370 »	20,5 »	
5 h. 55'	18	365 »	20,2 »	

L'oxycamphre paraît diminuer la fréquence; le volume total est légèrement augmenté; le volume de chaque expiration considérablement élevé; certains sédatifs de la respiration agissent de même.

IV. Essais avec la Strychnine.

1. Lapin de 2200 gr. :

TEMPS	Fréquence par 30″	Volume par 30″	Volume par expiration	VARIA
de 4 h. 47′ à 4 h. 54′	18	330 c.c.	18,3 c.c.	Respiration normale moyenne.
4 h. 56′				Injection hypoderm. de 0,0003 gr. de strychnine (nitrate).
4 h. 59′	15	310 »	20,6 »	
5 h. 1′	18	380 »	21,1 »	
5 h. 3′	19	320 »	16,8 »	Agitation ; réflexes exagérés.
5 h. 7′	17	320 »	18,8 »	
5 h. 10′	19	370 »	19,4 »	
5 h. 12′				Injection de 0,00015 gr. de nitrate de strychnine.
5 h. 14′	17	330 »	19,4 »	
5 h. 17′	20	360 »	18 »	Réflexes fortement exagérés.
5 h. 18′	17	330 »	19,4 »	
5 h. 25′	17	370 »	21,7 »	

2. Lapin de 2610 gr. :

TEMPS	Fréquence par 30″	Volume par 30″	Volume par expiration	VARIA
de 9 h. 8′	28	760 c.c.	27,1 c.c.	Respiration normale moyenne.
à 9 h. 19′	29	680 »	23,4 »	
9 h. 21′				Injection hypoderm. de 0,0004 gr. de nitrate de strychnine.
9 h. 27′	32	780 »	24,4 »	
9 h. 29′	28	655 »	23,4 »	
9 h. 32′				Injection de 0,0004 gr. de nitrate de strychnine.
9 h. 37′	31	750 »	24,16 »	
9 h. 38′	30	725 »	24,16 »	Réflexes exagérés.
9 h. 41′	27	660 »	24,4 »	
9 h. 44′				Injection de 0,0002 gr. de nitrate de strychnine.
9 h. 47′	25	525 »	21 »	
9 h. 50′	28	850 »	30,3 »	Réflexes fortement exagérés : petites secousses dans tout le corps.
9 h. 52′	27	810 »	30 »	
9 h. 55′	28	812 »	29 »	
9 h. 57′	30	900 »	30 »	Réflexes considérablem. exagérés
9 h. 58′	30	900 »	30 »	
9 h. 59′	30	825 »	27,5 »	
10 h.	30	840 »	28 »	
10 h. 5′	32	860 »	26,8 »	
10 h. 6′	30	770 »	25,6 »	
10 h. 8′	30	750 »	25 »	Réflexes fortement exagérés.
10 h. 11′	26	740 »	28,4 »	
10 h. 13′	27	700 »	25,9 »	
10 h. 15′	30	870 »	29 »	
10 h. 18′	30	610 »	20,5 »	Pas de convulsions, mais indices.

3. Lapin de 1655 gr. :

TEMPS	Fréquence par 30''	Volume par 30''	Volume par expiration	VARIA
de 11 h. 15' à 11 h. 20'	27	490 c.c.	18,1 c.c.	Respiration normale moyenne.
11 h. 22'				Injection hypoderm. de 0,0005 gr. de nitrate de strychnine.
11 h. 30'	30	450 »	15 »	
11 h. 33'	26	425 »	16,3 »	
11 h. 35'	26	430 »	16,5 »	Excitabilité réflexe fort augmentée.
11 h. 37'	26	445 »	17,1 »	
11 h. 38'	27	445 »	16,46 »	
11 h. 43'	27	465 »	17,4 »	
11 h. 45'	25	485 »	19,4 »	
11 h. 47'	27	530 »	19,6 »	
11 h. 49'	25	460 »	18,4 »	
11 h. 50'				Injection de 0,0002 gr. de nitrate de strychnine.
11 h. 53'	26	530 »	20,4 »	
11 h. 56'	29	615 »	21,2 »	Réflexes exagérés.
11 h. 58'	27	525 »	19,4 »	
11 h. 59'				Injection de 0,0002 gr. de nitrate de strychnine.
12 h.	30	755 »	25,2 »	
12 h. 2'	29	640 »	22 »	
12 h. 4'	28	600 »	21,4 »	Réflexes fortement exagérés.
12 h. 5'	28	550 »	19,65 »	
12 h. 7'	26	490 »	18,8 »	
12 h. 8'	25	450 »	18 »	
12 h. 10'	25	490 »	19,6 »	
12 h. 13'	26	460 »	17,7 »	Convulsions à la suite de forte excitation.

A faible dose, la strychnine est donc sans action sensible sur la respiration; ce n'est qu'à la dose de 0,38 milligr. par kgr. d'animal que nous observons une action nette chez le second lapin : légère augmentation de fréquence; notable augmentation du volume total et du volume de chaque inspiration. Cependant l'effet est fugace, il disparaît bientôt; et de plus il est inconstant, car une dose de 0,54 milligr. par kgr. ne produit pas une augmentation aussi sensible chez le 3e lapin; or, ces doses sont déjà dangereuses; 0,6 milligr. par kgr. est une dose mortelle chez le lapin; aussi voyons-nous le dernier animal en expérience avoir des convulsions assez violentes. Nous ne pouvons donc pas considérer la strychnine comme un analeptique de confiance.

V. Essais avec les Sels ammonicaux.

a) Avec le Chlorure d'Ammonium.

1. Lapin de 2450 gr. — Je dois faire remarquer ici que les solutions que j'ai employées ont toujours été suffisamment diluées pour ne pas produire de douleur à l'injection.

TEMPS	Fréquence par 30″	Volume par 30″	Volume par expiration	VARIA
de 10 h. 10′ à 10 h. 34′	22 21	640 c.c. 630 »	29 c.c. 30 »	Respiration normale moyenne.
10 h. 37′				Injection hypodermique de 0,1 gr. de $ClNH_4$.
10 h. 45′	23	680 »	29,5 »	Les mouvements respiratoires paraissent plus énergiques.
10 h. 47′	20	570 »	28,5 »	
10 h. 50′	15	280 »	18,6 »	
10 h. 55′	16	230 »	14,3 »	
10 h. 58′	16	295 »	18,3 »	

2. Lapin de 2070 gr. :

TEMPS	Fréquence par 30″	Volume par 30″	Volume par expiration	VARIA
de 11 h. 54′ à 12 h. 3′	18	490 c.c.	27,2 c.c.	Respiration normale moyenne.
12 h. 4′				Injection hypodermique de 0,1 gr. de $ClNH_4$.
12 h. 11′	31	605 »	19,5 »	
12 h. 12′	29	540 »	18,6 »	
12 h. 14′	28	480 »	17,1 »	Les mouvements respiratoires semblent plus prononcés.
12 h. 16′	29	460 »	15,8 »	
12 h. 18′	26	410 »	15,7 »	
12 h. 19′	22	390 »	17,7 »	
12 h. 20′	19	350 »	18,4 »	
12 h. 22′	20	390 »	19,5 »	
12 h. 24′	19	365 »	19,2 »	

3. Lapin de 1250 gr. :

TEMPS	Fréquence par 30″	Volume par 30″	Volume par expiration	VARIA
de 10 h. 23′ à 10 h. 27′	24	360 c.c.	15 c.c.	Respiration normale moyenne.
10 h. 30′				Injection hypodermique de 0,2 gr. de $ClNH_4$.
10 h. 36′	29	290 »	10 »	
10 h. 39′	28	230 »	8,2 »	Les mouvements respiratoires paraissent plus énergiques.
10 h. 46′	28	210 »	7,5 »	
10 h. 48′	30	230 »	7,6 »	
10 h. 50′	30	280 »	9,3 »	

4. Lapin de 1870 gr. :

TEMPS	Fréquence par 30″	Volume par 30″	Volume par expiration	VARIA
de 5 h. 31′ à 5 h. 35′	19	380 c.c.	20 c.c.	Respiration normale moyenne.
5 h. 37′				Injection hypodermique de 0,3 gr. de $ClNH_4$.
5 h. 45′	20	400 »	20 »	
5 h. 47′	18	380 »	21,1 »	Mouvements respir. énergiques.
5 h. 51′	18	380 »	21,1 »	
5 h. 52′				Injection de 0,2 gr. de $ClNH_4$.
5 h. 57′	17	360 »	21,2 »	
6 h. 2′	18	360 »	20 »	
6 h. 4′				Injection de 0,2 gr. de $ClNH_4$.
6 h. 11′	25	470 »	18,7 »	
6 h. 12′	22	430 »	19,5 »	Forte agitation.
6 h. 14′	21	420 »	20 »	
6 h. 17′	21	400 »	19 »	
6 h. 18′	21	390 »	18,5 »	
6 h. 19′	20	390 »	19,5 »	Petites convulsions.

A petite dose, le chlorure d'ammonium est capable d'augmenter la fréquence d'une façon passagère et inconstante; cette augmentation est suivie d'une diminution chez le 1er lapin. Le volume total est réduit dans des proportions notables. Le volume de chaque expiration est fortement abaissé. A dose moyenne, la fréquence augmente, mais le volume total et le volume de chaque expiration diminuent. A forte dose, nous observons une légère élévation de fréquence, du volume total, une augmentation insignifiante et passagère du volume de chaque respiration. Il est à remarquer qu'en opposition avec ces chiffres, indiquant une action toute contraire à celle d'un analeptique, les mouvements respiratoires paraissent fortement augmentés d'amplitude sous l'influence du chlorure d'ammonium.

Je reviendrai plus loin sur ce fait qui paraît illogique à première vue.

b) AVEC L'ACÉTATE D'AMMONIUM.

1. Lapin de 1550 gr.

TEMPS	Fréquence par 30″	Volume par 30″	Volume par expiration	VARIA
de 3 h. 53′ à 3 h. 57′	28	420 c.c.	15 c.c.	Respiration normale moyenne.
3 h. 59′				Injection hypodermique de 0,3 gr. d'acétate d'ammonium.
4 h. 5′	35	585 »	16,7 »	
4 h. 8′	30	480 »	16 »	Mouvements respiratoires violents.
4 h. 10′	31	510 »	16,4 »	
4 h. 12′	31	505 »	16,2 »	
4 h. 14′	29	490 »	16,8 »	
4 h. 16′	31	500 »	16,1 »	
4 h. 18′	30	490 »	16,3 »	
4 h. 20′	30	490 »	16,3 »	

2. Lapin de 2350 gr. :

TEMPS	Fréquence par 30″	Volume par 30″	Volume par expiration	VARIA
de 4 h. 36′	20	440 c.c.	22 c.c.	Respiration normale moyenne.
à 4 h. 45′	19	400 »	21 »	
4 h. 46′				Injection hypodermique de 3 dé-
4 h. 52′	21	370 »	17,6 »	cigr. d'acétate d'ammonium.
4 h. 54′	20	360 »	18 »	
4 h. 56′	21	340 »	16,1 »	Mouvements respiratoires exa-
4 h. 58′	19	330 »	17,3 »	gérés.
4 h. 59′	19	330 »	17,3 »	
5 h.				Injection d'encore 3 décigr. d'acé-
5 h. 4′	20	370 »	18,5 »	tate d'ammonium.
5 h. 6′	20	370 »	18,5 »	
5 h. 8′	19	380 »	20 »	Mouvements respiratoires forte-
5 h. 10′	18	370 »	20,5 »	ment augmentés d'amplitude.
5 h. 12′	18	370 »	20,5 »	
5 h. 13′				Injection d'encore 3 décigr. d'acé-
5 h. 19′	17	375 »	22 »	tate d'ammonium.
5 h. 21′	18	390 »	21,6 »	
5 h. 23′	16	360 »	22,5 »	Grande hyperexcitablité réflexe.
5 h. 25′	16	375 »	23,4 »	
5 h. 27′	17	350 »	20,5 »	

3. Lapin de 1280 gr. :

TEMPS	Fréquence par 30″	Volume par 30″	Volume par expiration	VARIA
de 10 h. 21′ à 10 h 29′	24	405 c.c.	16,8 c.c.	Respiration normale moyenne.
10 h. 31′				Injection hypodermique de 4 dé-
10 h. 36′	27	410 »	15,1 »	cigr. d'acétate d'ammoniaque.
10 h. 38′	30	390 »	13 »	
10 h. 40′	27	290 »	10.3 »	Mouvements respiratoires consi-
10 h. 42′	26	260 »	10 »	dérablement augmentés d'am-
10 h. 44′	25	210 »	8,4 »	plitude.

Dans le premier essai l'acétate d'ammonium a nettement agi comme anoleptique; fréquence, volume total et volume de chaque respiration ont été notablement augmentés. Mais les deux essais suivants nous donnent des résultats tout à fait contraires. Quelle valeur accorder à pareil analeptique? L'acétate d'ammoniaque comme le chlorhydrate augmente fortement l'amplitude des mouvements respiratoires.

c) Avec le Sulfate d'ammonium.

1. Lapin de 2350 gr. :

TEMPS	Fréquence par 30''	Volume par 30''	Volume par expiration	VARIA
de 2 h. 51'	19	460 c.c.	24,2 c.c.	Respiration normale moyenne.
à 2 h. 59'	19	430 »	22,6 »	
3 h. 1'				Injection hypodermique de 2 décigr. de sulfate d'ammonium.
3 h. 12'	21	470 »	22,3 »	
3 h. 17'	21	550 »	26,1 »	
3 h. 20'	20	520 »	26 »	Agitation ; mouvements violents.
3 h. 24'	19	480 »	25,2 »	Mouvements respiratoires fortement augmentés d'amplitude.
3 h. 27'	20	480 »	24 »	
3 h. 28'	19	430 »	22,6 »	
3 h. 32'	20	450 »	22,5 »	
3 h. 35'	21	475 »	22,6 »	

2. Lapin de 2175 gr. :

TEMPS	Fréquence par 30''	Volume par 30''	Volume par expiration	VARIA
de 5 h. 1'	23	560 c.c.	24,3 c.c.	Respiration normale moyenne.
à 5 h. 9'	22	540 »	24,5 »	
5 h. 11'				Injection hypodermique de 2,5 décigr. de sulfate d'ammonium.
5 h. 19'	22	560 »	25,4 »	
5 h. 21'	23	570 »	24,7 »	
5 h. 23'	24	570 »	23,7 »	Mouvements respiratoires très prononcés.
5 h. 30'	24	550 »	22,9 »	
5 h. 32'	24	550 »	22,9 »	
5 h. 33'	24	530 »	22,08 »	
5 h. 34'				Injection d'encore 1 décigr. de sulfate d'ammonium.
5 h. 37'	24	580 »	24,1 »	
5 h. 39'	24	590 »	24,5 »	Mouvements respiratoires violents.
5 h. 42'	24	570 »	23,7 »	
5 h. 46'	23	560 »	24,3 »	

Le sulfate d'ammonium n'a donc qu'une faible action sur la respiration; s'il augmente l'amplitude des mouvements respiratoirs, s'il n'augmente pas pour cela la ventilation pulmonaires.

VI. Essais avec l'Atropine.

1. Lapin de 1590 gr. :

TEMPS	Fréquence par 30″	Volume par 30″	Volume par expiration	VARIA
de 10 h. 25′	26	400 c.c.	15,3 c.c.	Respiration normale moyenne.
à 10 h. 29′	26	390 »	15 »	
10 h. 30′				Injection hypodermique de 4 centigr. de sulfate d'atropine.
10 h. 34′	28	410 »	14,6 »	
10 h. 37′	25	375 »	15 »	
10 h. 40′	26	360 »	13,8 »	
10 h. 41′	28	380 »	13,5 »	
10 h. 43′	28	410 »	14,6 »	
10 h. 45′	29	410 »	14,1 »	Mouvements ; agitation.
10 h. 49′	28	400 »	14,2 »	
10 h. 50′				Injection d'encore 4 centigr. de sulfate d'atropine.
10 h. 53′	28	410 »	14,6 »	
10 h. 55′	29	410 »	14,1 »	
10 h. 57′	33	470 »	14,2 »	
10 h. 59′	27	430 »	15,9 »	Agitation ; mouvements.
11 h. 2′	29	470 »	16,2 »	
11 h. 7′	29	500 »	17,2 »	
11 h. 10′	32	520 »	16,2 »	
11 h. 16′	30	500 »	16,6 »	
11 h. 18′	32	530 »	16,5 »	

2. Lapin de 2250 gr. :

TEMPS	Fréquence par 30″	Volume par 30″	Volume par expiration	VARIA
de 11 h. 29′	20	340 c.c.	17 c.c.	Respiration normale moyenne.
à 11 h. 42′	19	335 »	17,6 »	
11 h. 44′				Injection hypodermique de 2 milligr. d'héroïne.
11 h. 48′	17	290 »	17 »	
11 h. 50′	16	260 »	16,2 »	
11 h. 52′	15	240 »	16 »	
11 h. 55′	13	210 »	16,1 »	
11 h. 56′				Injection de 8 centigr. de sulfate d'atropine.
11 h. 58′	13	220 »	16,9 »	
12 h.	11	170 »	15,4 »	
12 h. 7′	9	140 »	15,5 »	
12 h. 8′				Injection de 8 centigr. de sulfate d'atropine.
12 h. 11′	9	120 »	13,3 »	
12 h. 15′	9	130 »	14,4 »	
12 h. 18′	9	110 »	12,2 »	
12 h. 21′	12	170 »	14,1 »	
12 h. 23′	9	130 »	14,4 »	

L'atropine augmente la fréquence, le volume total et le volume de chaque respiration ; mais elle rend l'animal agité, remuant, et il est probable que l'augmentation du volume et de la fréquence respiratoires est causée par cette agitation. Aussi, lorsque le lapin reçoit auparavant un sédatif, l'atropine est-elle incapable de relever la respiration réduite par celui-ci dont l'influence persiste entière.

VII. Essais avec la Thébaïne.

1. Lapin de 2275 gr. :

TEMPS	Fréquence par 30″	Volume par 30″	Volume par expiration	VARIA
de 10 h. 25′ à 10 h. 31′	25	590 c c.	23,6 c.c.	Respiration normale moyenne.
10 h. 32′				Injection de 0,01 gr. de chlorhydrate de thébaïne, sous la peau.
10 h. 37′	26	600 »	23 »	
10 h. 39′	26	600 »	23 »	
10 h. 43′	28	600 »	21,4 »	
10 h. 46′	24	535 »	22,3 »	Mouvements respiratoires violents.
10 h. 51′	24	540 »	22,5 »	
10 h. 53′	24	530 »	22.1 »	
11 h. 4′	23	530 »	23 »	

2. Lapin de 2125 gr. :

TEMPS	Fréquence par 30″	Volume par 30″	Volume par expiration	VARIA
de 9 h. 33′ à 9 h. 42′	23	550 c.c.	23,9 c.c.	Respiration normale moyenne.
9 h. 45′				Injection hypoderm. de 0,002 gr. de chlorhydrate de thébaïne.
9 h. 50′	24	540 »	22,4 »	
9 h. 52′	27	500 »	18,5 »	
9 h. 55′	25	480 »	19,2 »	
9 h. 58′				Injection de 0,002 gr. de chlorhydrate de thébaïne.
10 h.	25	510 »	20,4 »	
10 h. 3′	23	450 »	19,5 »	
10 h. 5′				Injection de 0,002 gr. de chlorhydrate de thébaïne.
10 h. 13′	22	460 »	20,9 »	
10 h. 15′	20	400 »	20 »	
10 h. 17′	19	410 »	21,58 »	
10 h. 19′	19	380 »	20 »	
10 h. 22′	23	440 »	19,1 »	
10 h. 24′				Injection de 0,002 gr. de chlorhydrate de thébaïne.
10 h. 27′	22	480 »	21,8 »	
10 h. 30′	22	440 »	20 »	
10 h. 37′	20	400 »	20 »	
10 h. 46′	18	440 »	24,4 »	

VIII. Essai avec la Narcotine.

Lapin de 2535 gr. :

TEMPS	Fréquence par 30''	Volume par 30''	Volume par expiration	VARIA
de 9 h. 6' à 9 h. 12'	19	435 c.c.	22,8 c.c.	Respiration normale moyenne.
9 h. 13'				Injection hypoderm. de 0,333 gr. de chlorhydrate de narcotine.
9 h. 18'	19	435 »	22,8 »	
9 h. 23'	21	475 »	22,6 »	
9 h. 26'	19	435 »	22,8 »	
9 h. 32'	20	465 »	23,2 »	
9 h. 34'	18	390 »	21,6 »	
9 h. 36'	18	410 »	22,8 »	
9 h. 38'	22	550 »	25 »	Mouvements.
9 h. 40'	21	460 »	21,9 »	
9 h. 45'				Injection hypoderm. de 0,166 gr. chlorhydrate de narcotine.
9 h. 51'	24	485 »	20,2 »	
9 h. 53'	21	450 »	21,4 »	
9 h. 56'	21	440 »	20,9 »	
10 h. 7'	22	445 »	20,2 »	

Ni la thébaïne, ni la narcotine n'ont donc d'action marquée sur la respiration.

IX. Essais avec l'Aspidospermine.

a) Aspidospermine cristallisée Fraude.

1. Lapin de 1620 gr. :

TEMPS	Fréquence par 30''	Volume par 30''	Volume par expiration	VARIA
de 3 h. 2' à 3 h. 7'	16	300 c.c.	18,7 c.c.	Respiration normale moyenne.
3 h. 9'				Injection hypodermique de 2 milligr. de sulf. d'aspidospermine.
3 h. 14'	19	325 »	17,1 »	
3 h. 18'	19	310 »	16,3 »	
3 h. 19'				Injection de 2 milligr. de sulfate d'aspidospermine.
3 h. 25'	18	300 »	16,6 »	
3 h. 28'	19	310 »	16,3 »	
3 h. 30'				Injection de 2 milligr. de sulfate d'aspidospermine.
3 h. 39'	17	290 »	17 »	
3 h. 42'				Injection de 4 milligr. de sulfate d'aspidospermine.
3 h. 47'	18	290 »	16,1 »	
3 h. 50'	17	300 »	17,6 »	
3 h. 51'				Injection de 4 milligr. de sulfate d'aspidospermine.
3 h. 58'	18	325 »	18 »	
3 h. 59'				Injection de 4 milligr. de sulfate d'aspidospermine.
4 h. 3'	18	325 »	18 »	
4 h. 5'	18	325 »	18 »	
4 h. 7'	17	300 »	17,6 »	
4 h. 9'				Injection de 12 milligr. de sulfate d'aspidospermine.
4 h. 17'	17	300 »	17,6 »	

2. Lapin de 2130 gr. :

TEMPS	Fréquence par 30″	Volume par 30″	Volume par expiration	VARIA
de 9 h. 32′	22	410 c.c.	18,6 c.c.	Respiration normale moyenne.
à 9 h. 37′	20	410 »	20,5 »	
9 h. 38′				Injection hypoderm. de 6 centigr. de sulfate d'aspidospermine.
9 h. 48′	25	530 »	21,2 »	
9 h. 53′	17	390 »	22,9 »	
9 h. 55′	19	440 »	23,1 »	
9 h. 57′	18	430 »	23,8 »	
9 h. 59′	19	450 »	23,6 »	
10 h. 2′	17	370 »	21,7 »	Respiration irrégulière ; nombreuses pauses.
10 h. 6′	18	410 »	22,7 »	
10 h. 10′	15	340 »	22,6 »	
10 h. 18′	17	430 »	25,2 »	
10 h. 20′	18	440 »	24,4 »	
10 h. 21′	17	420 »	24,7 »	
10 h. 23′	17	410 »	24,1 »	

3. Lapin de 2280 gr. :

TEMPS	Fréquence par 30″	Volume par 30″	Volume par expiration	VARIA
de 10 h. 54′	28	560 c.c.	20 c.c.	Respiration normale moyenne.
à 10 h. 59′	27	540 »	20 »	
11 h. 1′				Injection hypoderm. de 5 centigr. de sulfate d'aspidospermine.
11 h. 9′	28	540 »	19,3 »	
11 h. 11′	29	520 »	17,9 »	
11 h. 13′	27	470 »	17,3 »	
11 h. 18′	28	510 »	18,2 »	
11 h. 25′				Injection de 2 centigr. de sulfate d'aspidospermine.
11 h. 28′	31	620 »	20 »	
11 h. 31′	31	590 »	19 »	
11 h. 33′	31	570 »	18,3 »	
11 h. 35′	30	530 »	17,6 »	
11 h. 36′				Injection de 15 milligr. de sulfate d'aspidospermine.
11 h. 41′	40	840 »	21 »	
11 h. 44′	35	610 »	17,4 »	Forte agitation ; mouvements violents.
11 h. 47′	27	540 »	20 »	
11 h. 50′	28	560 »	20 »	
11 h. 53′				Injection d'un milligr. d'héroïne.
11 h. 58′	20	410 »	20,5 »	
11 h. 59′	19	400 »	21 »	
12 h. 2′	19	400 »	21 »	
12 h. 4′	17	350 »	20,5 »	
12 h. 6′	17	330 »	19,4 »	
12 h. 9′	18	340 »	18,8 »	

4. Lapin de 1270 gr. :

TEMPS	Fréquence par 30''	Volume par 30''	Volume par expiration	VARIA
de 3 h. à 3 h. 6'	33	290 c.c.	8,7 c.c.	Respiration normale moyenne.
3 h. 7'				Injection hypodermique d'un milligr. d'héroïne.
3 h. 10'	28	250 »	8,9 »	
3 h. 12'	23	218 »	9,4 »	
3 h. 14'	21	175 »	8,3 »	
4 h. 19'	20	275 »	13,7 »	
4 h. 25'				Injection d'un milligr. d'héroïne.
4 h. 33'	17	180 »	10,5 »	
4 h. 39'	14	140 »	10 »	
4 h. 40'				Injection de 6 centigr. de sulfate d'aspidospermine.
4 h. 48'	16	140 »	8,7 »	
4 h. 52'	15	160 »	10,6 »	
4 h. 54'	13	160 »	12,3 »	
4 h. 56'	17	220 »	12,9 »	
4 h. 57'	15	190 »	12,6 »	
4 h. 59'	13	150 »	11,5 »	
5 h. 4'	15	160 »	10,6 »	
5 h. 7'	14	175 »	12,5 »	

b) ESSAI AVEC L'ASPIDOSPERMINE AMORPHE.

Lapin de 1260 gr. :

TEMPS	Fréquence par 30''	Volume par 30''	Volume par expiration	VARIA
de 4 h. 35'	22	300 c.c.	13,6 c.c.	Respiration normale moyenne.
à 4 h. 39'	19	270 »	14,2 »	
4 h. 41'				Injection hypoderm. de 5 milligr. de sulfate d'aspidospermine.
4 h. 47'	31	310 »	10 »	
4 h. 50'	17	235 »	13,8 »	
4 h. 52'				Injection d'un centigr. de sulfate d'aspidospermine.
4 h. 59'	21	260 »	12,3 »	
4 h 59 1/2'				Injection d'un centigr. de sulfate d'aspidospermine.
5 h. 5'	16	230 »	14,3 »	

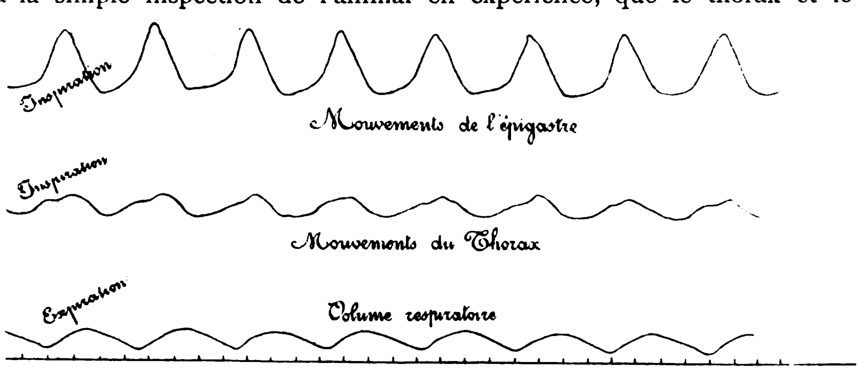
Si l'on a constaté une augmentation de la ventilation pulmonaire, ce n'est qu'une fois, dans l'expérience nº 3, au moment où l'animal a fait des mouvements violents. En dehors de cela, pas d'action analeptique, au contraire.

X. La Brucine et la **Picrotoxine** n'ont aucune action nettement excitante sur la respiraton, comme l'a démontré KOEPPE (Arch. für exper. Path. und Pharmac.).

XI. J'ai fait quelques essais également avec la **Tropacocaïne, l'Acétamide,** le **Formamide,** le **Valamide**; aucune de ces substances n'a d'action analeptique sur la respiration; je ne donne pas les chiffres, vu le peu d'importance de ces substances au point de vu thérapeutique.

Dans le cours de ces expériences un fait m'a frappé; je l'ai déjà cité, à propos des ammoniacaux : c'est la discordance qui existe entre l'élévation de l'amplitude des mouvements respiratoires et la non augmentation du volume, sous l'influence de certains excitants. J'ai observé la close avec la strychnine, la caféïne, le camphre, la thébaïne, la narcotine et les sels ammoniacaux. On ne peut expliquer le phénomène qu'en admettant une incoordination des divers mouvements respiratoires, incoordination que l'on a déjà observée avec le chloroforme.

Murray (Medico-chirurgical Society of Edimburgh, 1st April 1885) a remarqué que pendant la narcose chloroformique, il peut se présenter des moments où le volume d'air respiré devient nul, alors que le thorax et l'abdomen continuent à se mouvoir comme normalement. Il explique ce fait en admettant que les mouvements respiratoires thoraciques et diaphogmatiques ne sont plus coordonnés et anihilent réciproquement leur effet. Murray et d'autres auteurs ont observé en réalité que sous l'influence d'une dose de chloroforme exagérée, les mouvements du thorax et de l'abdomen au lieu de se faire simultanément, se produisaient alternativement, de sorte que lorsque la poitrine se trouvait en état d'expiration, l'abdomen ou plus exactement le diaphragme se trouvait en inspiration et vice-versa. Il est évident que dans ces conditions le volume d'air expiré ou inspiré doit devenir nul, attendu que le volume pulmonaire reste le même, étant diminué d'un côté et augmenté d'une même quantité de l'autre. J'ai observé la même chose avec certains analeptiques; il était facile de voir, à la simple inspection de l'animal en expérience, que le thorax et le

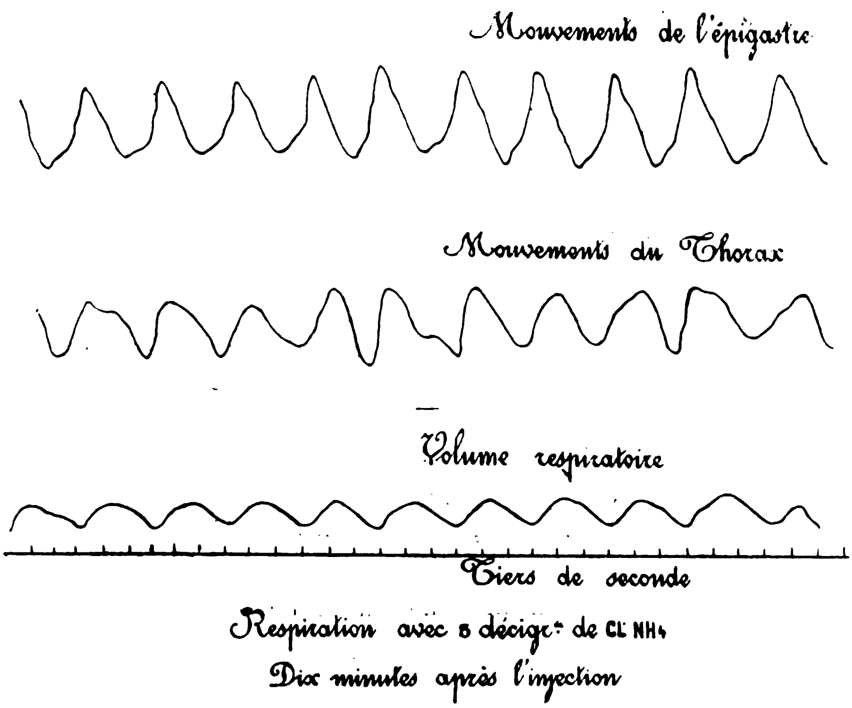


Respiration normale. Lapin

diaphragme travaillaient en sens inverse, de sorte que quoique leurs mouvements fussent plus énergiques, l'effet produit était moindre.

J'ai essayé de fixer par un graphique ce fait intéressant. Les tracés 1 et 2, que j'ai obtenus indiquent nettement la disproportion qui existe entre

l'augmentation d'amplitude des mouvements thoraciques et l'augmentation du volume respiratoire. Le tracé n° 1 qui représente la respiration normale, a été obtenu de la façon suivante : L'animal couché sur le dos, a le museau recouvert d'un masque en communication avec un flacon assez



spacieux, lequelle communique avec l'aéroplethysmographe de GAD. De cette manière nous avons l'inscription du volume de chaque respiration plus ou moins exactement, l'appareil de GAD présentant tous les défauts de la transmission des mouvements par l'air comme je l'ai montré au début de cet article. Cette inscription correspond à la courbe inférieure du tracé. Des deux autres courbes, la moyenne représent les mouvements du thorax, la supérieure ceux de l'épigastre. Elles ont été obtenues au moyen de tambours de MAREY appliqués sur les parties en question; leur inscription doit donc se lire en sens inverse de celle de l'aëroplethismographe : l'inspiration correspond à la ligne ascendante; l'expiration à la ligne descendante; c'est l'inverse pour l'appareil de GAD. Le tracé n° 2 a été obtenu de même, dix minutes après injection de trois décigrammes de chlorure d'ammonium.

A l'examen de ces graphiques on observe immédiatement les points suivants :

1° L'amplitude des mouvements thoraciques et des mouvements de l'épigastre est considérablement augmentée par le sel ammoniaque, surtout des mouvements thoraciques.

2° Le volume respiratoire n'est pas aumenté en proportion, loin de là.

3° Dans le tracé normal, le sommet inspiratoire des mouvements thoraciques correspond exactement au sommet inspiratoire des mouvements épigastriques; les deux courbes sont régulières et symétriques. Dans le tracé après injection de $ClNH_4$, les deux courbes ne sont plus symétriques; les mouvements thoraciques sont irréguliers; les sommets inspiratoires ne correspondent plus à ceux des mouvements épigastriques; au contraire on trouve de ces sommets inspiratoires correspondant à des sommets expiratoires, pour ainsi dire; de sorte que le thorax se trouve déjà en inspiration alors que le diaphragme est encore en expiration ou vient de quitter cette situation.

Ce tracé démontre clairement l'incoordination des mouvements respiratoires et confirme l'hypothèse émise plus haut.

Il résulte de ces divers essais que nous ne possédons aucun médicament que nous puissions réellement considérer comme un analeptique de la respiration. Il y a là une véritable lacune dans la thérapeutique et ce ne serait certainement pas un travail dénué d'intérêt que de chercher à la combler.

Elberfeld, le 30 avril 1899.

Aus dem Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie zu Rostock (Dir. Prof. Kobert).

Vergleichende Reaktionen von Antipyrin, Pyramidon und Verwandten und Schicksal des Pyramidon im Tierkörper

von

Dr PAUL HOFFMANN,
Assistenten des Instituts.

Es giebt heutzutage nicht wenige Autoren, welche alle Fiebermittel verwerfen. Für eine Reihe von Krankheiten ist dies gewiss richtig, aber keineswegs für alle. So hat Prof. Kobert bei solchen Schwindsüchtigen, wo die Luft-, Wasser- und Ruhekur auch bei der besten Ernährung nichts helfen wollte, unter Zuhülfenahme arzneilicher Antipyrese manchmal noch ausgezeichnete Dauererfolge erzielt. *Von allen Fiebermitteln erwies sich dazu aber nur ein einziges als brauchbar, nämlich das Pyramidon.* Es hat vor dem ihm chemisch nahe verwandten Antipyrin den Vorzug nicht nur schon in sehr kleinen Dosen (0,2—0,3) fieberwidrig zu wirken, sondern auch das Herz eher anzuregen als zu schwächen.

Als Beispiel der temperaturherabsetzenden Eigenschaft des Pyramidon möge ein Endocarditis-Kranker aus der Rostocker Klinik dienen. 14 Tage lang betrug die höchste Tagestemperatur durchschnittlich 39°6. Während 18 Tagen wurde nun mit 2maliger Unterbrechung Pyramidon gegeben und zwar zu Anfang 0,3 pro die, welche Dosis allmählich auf 0,1 verringert wurde. Während dieser Zeit betrug die höchste Temperatur durchschnittlich 37°5, in den letzten Tagen bei Dosen von 0,1 nur 37°2. An zwei Tagen jedoch, an welchen die Pyramidondarreichung probeweis unterbrochen wurde, betrug die Temperatur sofort wieder 38°6 bezw. 38°1.

Dass das Antipyrin nicht ganz unschädlich ist, was man ja längst

weiss, zeigen drei erst kürzlich veröffentlichte Intoxicationen (1), bei welchen schwere Störungen, wie Fieber, Schüttelfrost, Anschwellung der Lippen, Blasenbildung am Gaumen und auf der Zunge beobachtet wurden, von Neuem, und zwar lassen sie die Gefährlichkeit des Mittels eher noch grösser als früher erscheinen.

Derartige schlimme Erscheinungen wurden bisher bei Pyramidon in keinem einzigen Falle wahrgenommen, obwohl Professor KOBERT dasselbe schon Tausende von Malen eingegeben hat. Die nicht wenigen Fiebermitteln eigenen schädigenden Eigenschaften aufs Blut gehen ihm ganz ab. Den Salicylpraeparaten gegenüber hat es den grossen Vorzug nicht nur nicht zu Abmagerung zu führen, sondern Ansatz von Körpersubstanz zu ermöglichen.

Der genannten günstigen Eigenschaften wegen dürfte das Pyramidon in Zukunft wenigstens bei Tuberkulösen bald häufig verschrieben werden und muss es daher im Interesse der Wissenschaft liegen, etwas Näheres über sein Verhalten im Körper und seine Nachweismethoden zu erfahren.

Während das Pyramidon in der Litteratur sowohl in chemischer Richtung (2) als besonders bezüglich seiner klinischen Anwendbarkeit (3), bereits Erwähnens gefunden hat, ist über sein Schicksal im Körper noch nichts veröffentlicht. Über den Nachweis desselben machen JOLLES (4) sowie FILEHNE (5) einige wenige Angaben.

Was die *Reaktionen* anbetrifft, so geht aus der Tabelle hervor, dass *Antipyrin sowie Tolypyrin einerseits* und *Amidoantipyrin sowie Pyramidon andrerseits grosse Aehnlichkeiten aufweisen,* wie ja auch nach der chemischen Zusammensetzung nicht anders zu erwarten war. Die für Amidoantipyrin und Pyramidon characteristischen Reaktionen beruhen auf der leichten Oxydierbarkeit der Amido-bezw. Dimethylamidogruppe, wobei sich die letzte als die empfindlichere erweist; ich führe zum Beweise dafür nur an das Verhalten gegen Goldchlorid (Nr 6 der Tabelle), Eisenchlorid (Nr 7), Silbernitrat (Nr 10), Kaliumbichromat (Nr 11) und besonders das Reagens von Brouardel und Boutmy (Nr 9) [Eisenchlorid-Ferricyankalium].

Zur Unterscheidung von Amidoantipyrin und Pyramidon erweist sich am zweckmässigsten salpetrige Säure (Nr 13), *die mit ersterem Rotfärbung, mit letzterem Blaufärbung giebt, sowie Bromwasser* (Nr 18), *das mit Amidoantipyrin Violettfärbung eintreten lässt, während Pyramidon zu einer schwarzen Verfärbung führt.* Auch Mandelin's Reagens (Nr 20) bietet ein ganz gutes Characterisierungsmittel.

Sehr interessant ist das von Prof. KOBERT entdeckte Verhalten des Blutes gegen ein concentriertes Gemisch von Wasserstoffsuperoxyd und

REAKTIONEN.

Nr	REAGENS	ANTIPYRIN	TOLYPYRIN	AMIDOANTIPYRIN	PYRAMIDON Wirkungsweise	PYRAMIDON Grenze der Nachweisbarkeit
1	*Phosphormolybdänsäure* sauer.	Weisse Fällung.	Weisse Fällung bei 1 : 10000 noch deutlich.	Weisse Fallung bei 1 : 5000 Grenze.	Grünlich-weisse Fällung.	1 : 2000 noch reichlich 1 : 10000 Grenze.
2	*Phosphorwolframsäure* sauer.	Weisse Fällung.	Weisse Fällung.	Weisse Fällung Grenze bei 1 : 10000	Weisse Fällung.	1 : 2000 noch reichlich 1 : 10000 Grenze.
3	*Kalium-Quecksilberjodid* sauer.	Weisse Fällung.	Weisse Fällung.	Weisse Fällung Grenze bei 1 : 500.	Weisse Fällung in der Hitze löslich.	1 : 5000 Grenze.
4	*Kalium-Wismutjodid.*	Orangefarbener Niederschlag.	Orangefarbener Niederschlag. Grenze 1 : 10000.	Orangefarbener Niederschlag 1 : 2000 noch reichlich.	Orangefarbener Niederschlag; Ansäuern unnötig.	1 : 20000 noch intensive Trübung.
5	*Kalium-Cadmiumjodid.*	Weisse Fällung Grenze 1 : 1000.	Weisse Fällung Grenze 1 : 2000.	Weisse Fällung Grenze 1 : 2000.	Weisse Fällung; Ansäuern überflüssig.	
6	*Goldchlorid.*	Beim Kochen Goldabscheidung. Grenze 1 : 1500.	Beim Kochen Goldabscheidung. Grenze 1 : 2000.	In der Kälte sofort Goldabscheidung. Grenze 1 : 2000.	In der Kälte sofort Violettfärbung; falls concentrierter, so blauviolett.	Grenze 1 : 20000, beim Erwärmen 1 : 30000. Concentr. Lösungen geben Goldabscheidung
7	*Eisenchlorid.*	Nicht blauviolett sondern rotbraun. Grenze 1 : 2000.	Braunrot. Grenze 1 : 2000.	Violett noch bei 1 : 20000.	Im auffallenden Lichte Blaufärbung, im durchfallenden Violettfärbung.	Grenze 1 : 2000). Neutrale Reaction erforderlich. Säurezusatz entfärbt. Die Färbung ist weder mit Aether noch mit Chloroform zu extrahieren. Beim Kochen schwindet die Reaction rasch, in der Kälte im Dunkeln langsam. Andre Eisenoxydsalze wirken ähnlich, aber nicht so gut, Oxydulsalze wirken gar nicht.
8	*Quecksilberchlorid.*	Weisse Fällung.	Weisse Fällung.	Weisse Fällung. Grenze 1 : 1000.	Weisser voluminöser Niederschlag.	Grenze 1 : 1000.
9	*Reagens von Brouardel und Boutmy.*	Keine Reaction.	Keine Reaction.	Blauer Niederschlag.	Blauer Niederschlag.	

Nr	REAGENS	ANTIPYRIN	TOLYPYRIN	AMIDOANTIPYRIN	PYRAMIDON	
					WIRKUNGSWEISE	GRENZE DER NACHWEISBARKEIT
10	*Silbernitrat.*			Farbe wird rötlich, dann rotviolett, aber niemals blau. Zuletzt schwacher Bodensatz. Beim Erwärmen beschlägt sich die Wandung des Glases zunächst weisslich. Grenze 1 : 20000.	Erst Blau- dann Violett-Färbung, schliesslich Abscheidung von schwarzem Silber, darüberstehend violette Lösung.	1 : 20000 nach dem Erwärmen noch wahrnehmbar.
11	*Kaliumbichromat.*	Beim Kochen unverändert selbst bei 1 : 100.	Beim Kochen unverändert selbst bei 1 : 100.	Noch bei 1 : 2000 Verfärbung. Beim Kochen Trübung.	Wird beim Kochen unter Abscheidung brauner Flocken missfarbig.	1 : 2000.
12	*Kaliumpermanganat.*	Wird beim Kochen nicht entfärbt.	Wird selbst beim Kochen so gut wie nicht entfärbt.	Noch bei 1 : 25000 ohne Kochen entfärbt.	Wird schon ohne Kochen entfärbt	Beim Kochen noch 1 : 20000.
13	*Salpetrige Säure* (im Uhrglas Substanz + 1 Tropfen Kaliumnitrit + 1 Tropfen Salpetersäure).	Hellgrün und beim Erwärmen mit mehr Salpetersäure tiefrot. So bleibt es sehr lange, selbst beim Verdünnen mit Wasser.	Tiefgrün und beim Erwärmen mit mehr Salpetersäure prachtvoll kirschrot. Sehr lange bestehen bleibend.	Prachtvolle Rotfärbung, aber rasch vergehend.	Blaue Färbung mit einem Stich ins Violette, beim Kochen mit viel rauch. Salpetersäure keine Rotfärbung.	
14	*Millon's Reagens.*	In der Kälte weisse Fällung, beim Kochen Rotfärbung aber mit hellerer Nuance als bei Pyramidon.	Weisser Niederschlag, beim Kochen erst Gelb- dann Rotfärbung.	In der Kälte gelber Niederschlag; beim Kochen Rotfärbung.	In der Kälte weisser Niederschlag, beim Kochen intensive Rotfärbung.	1 : 20000 noch Rotfärbung beim Kochen.
15	*Tannin,* conc. Lösung.	Weisse Fällung.	Weisse Fällung.	Weisse Fällung.	Weisse Fällung. Der Niederschlag löst sich sowohl in einem Ueberschuss des Reagens als auch beim Erhitzen, beim Erkalten wiederkehrend. Spuren von Säuren oder Alkalien lösen ebenfalls.	Grenze 1 : 500.
16	*Iod-Iodkali.*	Braunroter Niederschlag, in der Hitze verschwindend. Grenze 1 : 2000.	Braunroter Niederschlag. Grenze 1 : 2000.	Bei 1 : 2000 erst gelbbraune Trübung, dann rotviolette Lösung, namentlich beim Erwärmen.	Violettfärbung. Concentrierte Lösungen werden vom Reagens tiefblau gefärbt für auffallendes Licht und violett für durchfallendes. Ueberschuss des Reagens macht Trübung und Fällung. Erhitzen lässt beides verschwinden.	Grenze 1 : 20000.

17	*Iodtinctur.*			Bei 1 : 200 schwach violett Färbung, namentlich beim Erwärmen.	Violettfärbung. Bei grosser Verdunnung des Pyramidon überschichtet man die Lösung mit Jodhaltigem Alkohol und bekommt dann einen violetten Ring.	Grenze 1 : 20000.
18	*Bromwasser.*	Weisse Fällung.	Weisse, rasch verschwindende Fällung noch bei 1 : 2000.	Weisgelbe Fällung noch bei 1 : 2000. Bei 1 : 100 aber geht die anfängliche voluminöse. Fällung in prachtvolles Violettrot über, welches ein Spectrum hat wie das reducierte Haemoglobin. Bei Ammoniakzusatz schwindet die Färbung, kehrt aber bei Schwefelsäurezusatz wieder. Zuviel Brom zerstört die Färbung.	In concentrierter Lösung tintenschwarze Verfärbung, sonst grau.	Grenze 1 : 2000
19	*Fröhde's Reagens.*	Nichts.	Nichts.	Nichts.	Nichts.	
20	*Mandelin's Reagens.*	Grünliche Verfärbung.	Grünliche Verfärbung.	Grün.	Durch Rot, Gelb, Grün in Grünblau übergehend. Bei Salpetersäure zusatz prachtvolle Rotfärbung, aber sofort vergehend, während das Grün lange unverändert bleibt.	
21	*Reagens von Marquis.*	Nichts.	Nichts.	Nichts.	Nichts.	
22	*Eisenchlorid-Schwefelsäure.*	Nichts.	Nichts.	Nichts.	Nichts.	
23	*Blutlösung* 2 % mit dem ca. 4 fachen Volumen käuflicher *Wasserstoffsuperoxydlösung* (saure Reaktion unerlässlich).	Braunfärbung durch Bildung von Methaemoglobin.	Braunfärbung durch Bildung von Methaemoglobin.	Giebt mit Wasserstoffsuperoxyd schwache Rötung, die bei Blutzusatz in dunkles Rot mit Stich in Blau übergeht. Weniger empfindlich als bei Pyramidon.	Noch bei sehr grosser Verdünnung Violettfärbung.	

Pyramidon, welches Reagens sich 3 Monate lang unter geringer Bräunung wirksam erhält, aber am besten immer frisch dargestellt und filtriert wird. *Dieses Reagens kann geradezu auch zum Nachweis von Blut empfohlen werden, da es noch Bruchteile eines Milligrammes Haemoglobin nachzuweisen erlaubt.* Es empfiehlt sich diese KOBERT'sche Probe des Blutnachweises in Vorlesungen über Physiologie neben der Guajakprobe anzustellen.

Bei Amidoantipyrin tritt Rotfärbung mit Stich in Blau, bei Pyramidon Violettfärbung mit Vorherrschen des blauen Farbentones ein. Die Empfindlichkeit ist auch zum Nachweis der beiden Alkaloide sehr gross.

Trägt man Pyramidon in Wasserstoffsuperoxyd ein und erhitzt, so entsteht zwar auch Violettfärbung; die Farbe wird aber intensiver bei Zusatz von Blutlösung. Kupfersulfat oder Platinchlorid bewirken das Gleiche, während Mangansulfat keinen Einfluss hat.

Das Verhalten im Tierkörper betreffend boten die Untersuchungen über die verwandten Substanzen keinen genügenden Anhalt.

Die gebräuchlichen Antipyretica erleiden ein verschiedenes Schicksal im Organismus. Man glaube aber ja nicht, dass die Stärke der fieberwidrigen Wirkung der Stärke der Umwandlung proportional sei. So wird das *Chinin* nach den neuesten Untersuchungen überhaupt nicht umgewandelt. Andere wie *Salicylsäure, Kairin* und *Thallin* werden in ein complicierteres Molekül umgewandelt, indem sie gepaart werden, d. h. sich binden an Glykokoll (z. B. Salicylsäure), an Schwefelsäure (z. B. Kairin) oder endlich an Glykuronsäure (z. B. ein Teil des Thallin, nach v. MERING auch Kairin).

Paarung unter teilweiser Oxydation sind zu verzeichnen : bei *Phenacetin,* welches in p-Amidophenol und etwas Phenetidin übergeht (6); bei *Antifebrin,* woraus teils o-Oxycarbanil, teils p-Amidophenol sich bildet (7). Das *Salophen* wird gespalten unter Oxydation und Paarung. Die *Salicylsäure* tritt im Harn z. T. als Salicylursäure auf, neben der Aetherschwefelsäure des Acetyl-p-Amidophenols (8). Die Spaltung des sich ähnlich verhaltenden *Salols* geschieht in den Organen, besonders im Pankreas und durch die Darmschleimhaut.

Das *Antipyrin* wurde auf seine Verwandlung im Tierkörper durch FR. MÜLLER (7) untersucht. Danach findet es sich im Harn gepaart wahrscheinlich mit Schwefelsäure. Während es sich im Harn direkt nicht nachweisen lässt, wurden nach Spaltung durch Kochen mit Salzsäure und Alkalischmachen die Reaktionen erhalten. Die Ausbeute war sehr gering, Krystalle wurden nicht erzielt.

Über *Tolypyrin* giebt GUTTMANN (10) an, dass nach Reinigen des Harns die characteristischen Reactionen erhalten wurden. FR. VON ZUR MÜHLEN, der auf Veranlassung von Prof. KOBERT den Körper eingehend untersuchte, gelangt zum gleichen Resultat (11).

Das *Pyramidon* erleidet beim Passieren des Körpers Zersetzung, wie es ja auch bei Antipyrin der Fall zu sein scheint.

Die Versuche erstreckten sich auf Menschen sowie auf Hunde, wobei als Tagesdosis bei ersteren 0,3 bei letzteren 1,2 per os gegeben, nicht überschritten wurde. Die Hunde blieben bei dieser ganz gesund.

Zur Wiedergewinnung in reiner Form aus dem Harn schlug ich nach Reinigung mit Bleiessig und Entfernen des überschüssigen Bleis folgende Verfahren ein, welche bei Versetzen von normalem Harn mit Pyramidon den Körper in bester Reinheit und auch befriedigender Menge zurücklieferten :

1. Fand die *Kippenberger'sche* Methode (12) mittels Iod-Iodkali, Aceton etc. Verwendung;

2. Wurde mit *Phosphorwolframsäure* gefällt, der Niederschlag mit Barythydrat zersetzt und ausgeschüttelt;

3. Schied ich das Alkaloïd durch *Kalium-Wismutjodid* ab, zersetzte mit Soda und schüttelte aus; diese Reinigungsform fand meist Verwendung;

4. Ergab *Ausschütteln* mit Chloroform im bleigereinigten sodaalkalischen Harn direkt weisse krystallinische Masse.

Die Kalium-Wismutjodidmethode wurde angewendet, weil so Beseitigung von Verunreinigungen, die das Krystallisieren hinderten, zu erhoffen war.

Der Harn der Patienten kann nach Pyramidoneingabe eine rötliche Farbe annehmen, doch braucht dies keineswegs immer der Fall zu sein; z. B. zeigte der Harn eines Endocarditis-Kranken selbst nach längerem Pyramidon-Gebrauch normale Farbe. Der gereinigte und ausgeschüttelte geringe Rückstand reagirte sowohl mit Eisenchlorid als mit Kalium-Wismutjodid. Interessant ist, dass gerade bei *Phthisikern* der Pyramidonharn auffallend dunkler ist als nach Eingabe des Mittels beim gesunden Menschen, und dass *sich keine Spur des verabfolgten Pyramidon im Harn nachweisen lässt.* Nach Reinigung des Harns durch Bleiessig fielen die Reaktionen mit Eisenchlorid sowie mit Kalium-Wismutjodid negativ aus. Diese vollständige Zerstörung unsres Körpers trat sowohl bei einem zur Untersuchung benützten Görbersdorfer Phthisiker ein, der monatelang täglich 2 Mal 0,16 bekam, als auch bei einer an Tuberculosis pulmonum subacuta schwer erkrankten weiblichen Person in Rostock.

Im gesunden Organismus des Menschen und des Hundes ist dagegen die Zersetzung von 0,3 g keine vollständige. Zwar giebt Eisenchlorid sowie Jolles'sche Iodlösung (4) keine Violettfärbung, dagegen erhält man mit Kalium-Wismutjodid Niederschlag, und auch die beiden ersten Reaktionen treten ein, wenn man diesen Niederschlag mit Soda zersetzt und ausschüttelt.

Um die *Zersetzungsprodukte* festzustellen, wurde ein Hund während längerer Zeit mit täglich 1,2 g Pyramidon gefüttert. Obgleich die Methoden der Wiedergewinnung des Alkaloïds auf die mannigfaltigste Weise modificiert wurden, konnte eine wirkliche Identificierung durch Schmelzpunkt oder wohl sogar durch Verbrennung nicht erreicht werden. Nur in einem Falle waren in einer braunen homogenen Masse einige miscroscopische Krystalle eingebettet. Einmal gelang es durch Umkrystallisieren des Kalium-Quecksilberjodid-Niederschlags aus Alkohol zweierlei Krystalle zu erhalten, weisse Nadeln und dicke braune Säulen. Ein andrer Versuch mit einem durch Ausfällen und Zersetzen des Kalium-Quecksilberjodid-Niederschlags gereinigten Produkt, das die Eisenchloridreaktion sehr schön gab, lieferte jedoch nicht das gleiche Resultat. Es war trotz mehrfachen Umkrystallisierens keine Krystallbildung zu erzielen.

Es wurde fest gestellt, dass beim Versuchshunde von 1,2 g Pyramidon, nur 0,012 g im Harn wiedererschienen, also 1 %. Wie bei diesem Versuche sich zeigte, enthielt *der Kot des Versuchshundes keine Spur von Alkaloïd.*

Der negative Ausfall meiner Versuche brachte mich auf den Gedanken, dass das Mittel vielleicht nicht frei, sondern als Paarling im Harn enthalten ist. Indessen auch dies liess sich nicht erweisen. *Wenn vom Pyramidon überhaupt etwas als Paarling im Harn auftritt, so kann dies nur eine minimale Menge sein,* denn ein 6 Stunden unter Druck mit verdünnter Schwefelsäure gekochter Harn ergab bei gleicher Eingabe auch keine bessere Ausbeute.

Von dem ebenfalls nur in sehr geringer Menge gebildeten *roten Farbstoff* ist zu verzeichnen, dass er *saurer Natur und durch Bleiessig fällbar ist.*

Zu seiner Gewinnung zersetzt man den Bleiniederschlag durch Schwefelsäure. In den alkalischen Aether — sowie Chloroform — Auszügen findet sich eine Spur mitgerissenen Alkaloïds. Aus saurer Lösung lässt sich der Farbstoff durch Isobutylalkohol leicht ausschütteln. Die beim Verdunsten zurückbleibende braune Masse reagiert sauer, ist in Ammoniak leicht löslich und wird durch Mineralsäuren in Gestalt brauner Flocken wieder ausgeschieden.

Es erübrigte nun noch, den *Ort der Zerstörung des Pyramidon* festzustellen. Etwas Positives kann ich leider darüber nicht berichten. Es wurden zwar Leber, Niere, Dünndarm, Blut sowie Muskel bei 35° 24 Stunden mit Pyramidon aseptisch digeriert, danach gekocht und durch Ausziehen mit heissem Alkohol der Körper wiedergewonnen. Zur Kontrolle wurde unter gleichen Verhältnissen sofort gekocht und sonst wie oben verfahren. Ferner wurde ein wässriger Leberauszug verwendet; Blut mit Pyramidon unter Sauerstoffdurchleiten digeriert und endlich das Verhalten von Pepsinsalzsäure zu Pyramidon geprüft.

Alle diese Versuche zeigen gegen die Kontrollbestimmungen nur geringe Differenzen, so dass es mir also nicht gelungen ist die Bedingungen, welche das Mittel im Organismus zerstören oder sonst wie zum Verschwinden bringen, nachzuahmen.

Litteratur.

(1) Centralblatt für innere Medicin, 1899, S. 447 und 448.

(2) Knorr und Stoltz : Liebigs Annalen, Bd. 293, S. 58.

Filehne : *Das Pyramidon.* Zeitschrift für klin. Medicin, Bd. 32, Heft 5 u. 6.

(3) Brandeis : *Behandlung des Typhus abdominalis mit Pyramidon.* Prager medic. Wochenschrift, 1897, Nr 44.

Feuerstein : *Ueber das Pyramidon, ein Antipyrinderivat.* Centralblatt für die gesammte Therapie, Okt. 1897, X. Heft, S. 588-589.

Filehne : *Das Pyramidon.* Zeitschrift für klin. Medicin, Bd. 32, Heft 5 u. 6.

Horneffer : *Ueber Pyramidon.* Berliner klin. Wochenschrift, 1897, Nr 35.

Husemann : *Die Antipyretica des Jahres 1897.* Berl. klin. Wochenschr., 1898, Nr 17.

Kobert : Vortrag gehalten auf dem 27. Schles. Bädertag zu Breslau, am 8. XII, 98.

Kobert : *Pharmakotherapeutische Rückblicke, Die Antipyretica.* Deutsche Ärztezeitung, 1899, Nr 2.

Kobert : Vortrag gehalten auf dem Tuberkulosekongress in Berlin. Erscheint in den Verhandlungen dieses Kongresses, welche eben im Druck sind.

Laudenheimer : *Anwendung des Pyramidon bei Nervenkrankheiten.* Therap. Monatsh., 1898, S. 177.

LÉPINE : *Ueber den klin. Wert des Pyramidon.* Lyon Médical, 1897, 24.
ROTH : *Wirkungsweise des Pyramidon bei verschiedenen Krankheitszuständen.* Wien. klin. Wochenschrift, 1897, 44.
Zusammenstellung über Pyramidon. Klin. Therap. Wochenschrift, 1898, Nr 27.
(4) JOLLES : *Pyramidonnachweis im Harn.* Wien. med. Blatt, 1898, 173; Zeitschrift für analyt. Chemie, 37, 441.
(5) FILEHNE : *Das Pyramidon.* Zeitschrift für klin. Medicin. Bd. 32, Heft 5 u. 6.
(6) MÜLLER : Therap. Monatshefte, 1888, 335; Klin. Diagnostik, 1889, 371.
(7) JAFFE und HILBERT : Zeitschrift für physiol. Chemie, Bd. XII, S. 305 u. 307.
(8) SIEBEL : Therap. Monatshefte, 1892, 31.
(9) FR. MÜLLER : Centralblatt für klin. Medicin, 1884, 571.
(10) GUTTMANN : Berliner klin. Wochenschrift, 1893, Nr 11.
(11) FRIEDR. VON ZUR MÜHLEN : *Ueber Tolypyrin und Methyltolypyrin.* Inaugural-Dissertation, Dorpat, 1894.
(12) KIPPENBERGER : *Isolirung von Alkaloïden.* Zeitschrift für analyt. Chemie, Bd. 35, S. 414.

Vorliegende kleine Arbeit wurde auf Veranlassung des Herrn Prof. KOBERT ausgeführt und danke ich ihm für die liebenswürdige Unterstützung bei derselben bestens.

Rostock, Juli 1899.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER DEUTSCHEN UNIVERSITÄT IN PRAG.

Untersuchungen über das Bienengift. (2te Mitteilung). Abschwächung und Zerstörung des Bienengiftes.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Gesellschaft zur Förderung deutscher Wissenschaft, Kunst und Literatur in Böhmen)

VON

M. U. Dr JOSEF LANGER,
Univ. Assistenten.

Wie ich in einer früheren Mitteilung(1) über das Gift der Honigbiene erwähnte, besitzt dasselbe in reinster Form folgende charakteristische Eigenschaften : *es ist eine organische Base, die mit Alkalien, insbesonders mit Ammoniak ausfällt, die die allgemeinen Alkaloidreaktionen gibt und unzerstörbar ist bei Einwirkung von trockener und feuchter Hitze.* (100° Cel.)

Die damals mit Säuren und Alkalien angestellten Versuche liessen eine schädigende Beeinflussung des Bienengiftes nicht erkennen und es erschien deshalb wünschenswerth, zu untersuchen, mit welchen chemischen Stoffen eine Abschwächung oder Zerstörung des Bienengiftes herbeigeführt zu werden vermag.

Der Umstand, dass die heute von Aerzten wie Laien geübte Behandlung des Aculeatenstiches eine rein symptomatische ist und dass bei der bisherigen Unkenntnis der Natur des giftigen Prinzipes im Bienengifte die heterogensten Gegenmittel empfohlen werden, liess es mir, nach

(1) Archiv für experimentelle Pharmakol. u. Pathologie, 1897, Bd. XL, p. 381.

Durchführung obiger Arbeit wünschenswerth erscheinen, in dieser Richtung nach wirksamen Mitteln zu suchen oder wenigstens die Leistungsfähigkeit der gebräuchlichen objektiv zu bestimmen.

Die negativ ausgefallenen Versuche unterdrückend, will ich bloss die Resultate mit jenen Stoffen mitteilen, bei deren Anwendung eine Beeinflussung des Bienengiftes festgestellt werden konnte.

Der *Nachweis* der Wirksamkeit einer Bienengiftlösung wurde verlässlicher und schneller als durch umständliche chemische Verfahren durch Einträufeln derselben in den Conjunktivalsack des Kaninchenauges geliefert, wonach meist innerhalb einer halben Stunde folgende Symptome der Reihe nach auftraten : vermehrter Lidschlag, Abwischbewegungen der vorderen Extremität gegen das beleidigte Auge, Thränenfluss, krampfhafter Lidschluss, Hyperämie, Chemosis der Conjunktiva, Fibringerinnselbildung und Eitersekretion im Conjunktivalsacke, croupöser Conjunktivabelag.

Bezüglich des Eintrittes und Ablaufes der entzündlichen Reaction im Kaninchenauge muss hervorgehoben werden, dass die *höher concentrirten Lösungen* durch schnelleren Eintritt, stärkere Entwickelung und längere (oft tagelange) Dauer der Reizsymptome, oft auch durch dauernde pathologische Veränderungen am Auge ausgezeichnet sind, während *die eben noch Chemosis erzeugenden Lösungen* ein langsameres Auftreten, mittelstarke Entwickelung und schnelles (oft schon nach Stunden), folgenloses Verschwinden der reactiven Symptome aufweisen. *Die eben noch als reizend wirksam befundenen Bienengiftlösungen* rufen nach dem Einträufeln nur Lidschlag, Thränenfluss, Abwischbewegungen hervor. In dem stets offen gehaltenem Auge tritt bloss eine binnen wenigen Stunden verschwindende Hyperamie der Conjunktiva auf.

Um von einer Abschwächung oder Zerstörung des irritativen Stoffes im Bienengifte sprechen zu können, war es vorerst nothwendig, die untere Wirkungsgrenze des unveränderten Bienengiftes in verschieden stark concentrirten Lösungen am Kaninchenauge festzustellen.

Über die hiebei erhaltenen Resultate gewährt Tabelle I, S. 183, eine kurze Übersicht.

Sowohl bei diesen wie auch bei allen anderen Versuchen gelangte ein nach der loc. cit. angeführten Methode gewonnenes, noch eisweisshaltiges Bienengift zur Verwendung.

TABELLE I.

Verdünnung von Bienengiftlösung mit 0,6 % Kochsalzlösung.

ERHALTENE CONCENTRATION	REACTION
0,1 %	Nach 1/4 Stunde : starke Hyperämie, *Chemosis*, Fibrinflocke. » 1/2 » » » Chemosis zugenommen. » 1 » » » Conjunktivalsackeiter.
0,08 %	Der gleiche Effect wie bei 0,1 % Bienengiftlösung.
0,05 %	Nach 1/4 Stunde : mittelstarke Hyperämie » 1/2 » beginnende *Chemosis*, die nach 1 Stunde noch zugenommen hat; auch Auftreten einer Fibrinflocke, kein Conjunktivalsackeiter.
0,04 %	Nach 1/4 Stunde : Hyperämie mittelstark. » 1/2 » » » geringe Chemosis. Kleine Fibrinflocke. Chemosis auch nach 1 Stunde nicht stärker.
0,03 %	Nach 1/2 Stunde : mässig entwickelte Hyperämie, Durchfeuchtung der Conjunktiva, keine Fibrinflocke. Auch nach 4 Stunden noch deutliche Hyperämie.
0,02 %	Nach 1/2 Stunde : mässige Hyperämie. » 1 » » » keine Chemosis, Auge offen. » 4 » noch leichte Hyperämie.
0,01 %	Nach 1/2 Stunde : nur stärkere Injektion der Conjunktivalgefässe als im unbenützten Auge. Nach 4 Stunde : normaler Augenbefund.
0,005 %	Ohne Reizeffect.

I. Zerstörung des Bienengiftes durch Halogene und oxydirende Agentien.

Die überaus reichliche Anwendung der Halogene in der empirischen Therapie der Bisswunden von giftigen Schlangen legte die Durchführung folgender Versuchsreihe mit denselben nahe.

A) *Brom.* 1 ccm frisch hergestellten Bromwassers mit 0,1 % Bromgehalt ergab mit 1 ccm der 1 % Bienengiftlösung eine gelblich gefärbte, flockig getrübte Flüssigkeit, welche durch Zusatz von Natr. bicarb. bei Erhaltenbleiben der Trübung entfärbt wurde.

Beim Einträufeln dieser Lösung zeigte sich nach einzelnen reichlichen Lidschlägen eine flüchtige, mässige Hyperämie der Conjunktiva; denselben Effekt rief aber auch das zur Verwendung gelangte neutralisirte Bromwasser an und für sich hervor.

Zu einer Chemosis kam es bei Verwendung keiner der beiden Lösungen.

B) *Chlor.* Das frisch hergestellte Chlorwasser rief, mit der 1 % Bienengiftlösung vereinigt, sofortige Trübung der letzteren hervor. Nachdem durch Luftdurchleiten das überschüssige Chlor entfernt worden war,

erwies sich die neutralisirte Lösung für das Auge bis auf einzelne reichlichere Lidschläge völlig unschädlich. Chlorwasser allein, neutralisirt, alterirte auch nicht die Conjunktiva. Diesen beiden, das Bienengift zerstörenden Halogenen steht bemerkenswerther Weise das **Iod** *als unwirksam* gegenüber.

Einem ccm der 1 % Bienengiftlösung wird durch Zusetzen von 5 Tropfen einer wässerigen Iodjodkalilösung (6 : 10 : 500) seine heftige Reizwirkung, natürlich nach Entfernung des freien Iods, nicht genommen.

Um über die *chemischen Veränderungen* des Bienengiftes durch das Brom eine Anschauung zu gewinnen, wurde eine grössere Menge Bienengift mit Bromwasser bis zur vollständigen Wirkungslosigkeit aufs Kaninchenauge versetzt.

Der entstehende, flockige Niederschlag war, seinen Reaktionen nach, ein Rest des das Bienengift begleitenden Eiweisskörpers.

Durch Zusatz von 0,6 % Alkohol zum klaren Filtrate der mit Brom behandelten Bienengiftlösung trat ein sich allmählich absetzender Niederschlag auf. Letzterer fiel, in schwach essigsaurem Wasser gelöst, mit Ammoniak wieder aus, während Iodjodkalium, Iodwismuthkalium, Phosphorwolframsäure, Pikrinsäure keine Reaktion zeigten.

Der mit chlorfreiem Natroncarbonat und Kaliumhydroxyd verbrannte Alkohol-Niederschlag gab, nach Lösung der Schmelze in schwach essigsaurem Wasser, *keine* Bromreaction. *Es handelt sich demnach bei der Bromeinwirkung um eine Oxydation, und nicht um eine Substitution.*

Ganz ohne Einfluss auf das Bienengift erweisen sich 5 % Lösungen der Brom- und Chlorsalze.

Von *oxydativ wirkenden Stoffen* wurden noch folgende untersucht : das *Wasserstoffsuperoxyd*. Es liess eine schädigende Beeinflussung des Bienengiftes nicht erkennen, während sich die *hypermangansauren Salze* als äusserst wirksam zeigten.

Durch wiederholte Versuche wurde festgestellt, dass circa 6 centigramm hypermangansaures Kali ein centigramm Bienengift dauernd zu entgiften vermögen; bei ungenügendem Permanganatzusatz kommt es bloss zu einer entsprechenden Abschwächung des Bienengiftes.

Von ähnlich sicherer Wirkung bezüglich Abschwächung resp. Zerstörung des Bienengiftes erwiesen sich die 1 % bis 5 % wässerigen Lösungen des *Kaliumpersulfats* und der *Iodsäure,* die concentrirte *Salpetersäure,* in Tropfen zugesetzt.

Die mit mehreren *reducirenden Mitteln angestellten Versuche verliefen resultatlos.*

Noch kurz sei erwähnt, dass ich bei Anwendung der Elektrolyse (analog den Versuchen SMIRNOW's(1) mit Diphtherietoxin) gleichfalls eine Abschwächung des Bienengiftes herbei zu führen vermochte.

II. Zerstörung des Bienengiftes durch Fermente.

Die schon von CELSUS hervorgehobene Unschädlichkeit des bei intakter Schleimhaut des Mundes und Darmrohres verschluckten Schlangengiftes gab Veranlassung in dieser Richtung auch mit dem Bienengifte Versuche anzustellen.

So vermochte ich, als ich einem jungen Hunde mit einem Körpergewichte von 1060 gr. nach eintägigem Hungern 0,1 gr. Bienengift in 10 ccm physiol. Kochsalzlösung per Sonde beibrachte, weder eine Störung im Allgemeinbefinden des Thieres zu beobachten, noch bei der nach 24 Stunden vorgenommenen Section, irgendwelche makroskopisch sichtbaren pathologische Veränderungen der Magen- und Darmschleimhaut zu verzeichnen.

Die spectroskopische Blutuntersuchung dieses Thieres ergab nur Oxyhaemoglobin; das Serum erwiess sich als vollkommen klar, gelb.

Zu einem gleichen Resultate gelangte ich durch Verfütterung von Bienengift an Kaninchen.

Auf Grund dieser Befunde schritt ich an die Untersuchung des Einflusses *der Fermente* auf das Bienengift, nachdem die in Betracht kommende Concentration der physiologischen Säuren und des Alkalis auf Grund meiner früheren Untersuchungen als schädigend wirkende Componente von vornherein ausgeschlossen war.

Untersucht wurden Pepsin (Witte), Pancreatin, Papaïn (Böhringer), Labferment, Diastase.

Das verwendete *Pepsin* erfüllte die Forderungen der deutschen Pharmakopoë. 1 ccm einer 0,2 % Salzsäurelösung wird mit 1 centigramm Bienengift versetzt und dieser klaren Lösung 0,1 gr. trockenes Pepsin hinzugefügt; beim Einträufeln dieser Lösung wurde jegliche Reaktion vermisst. Die Wiederholung dieses Versuches ergab, *dass ein solcher Pepsinzusatz im Momente des Zusammenbringens vollständige Giftzerstörung* bewirkt, während der Zusatz *geringerer Pepsinmengen bloss eine entsprechende Abschwächung des Giftes herbeiführte.*

Dass parallel mit den Veränderungen der physiologischen Wirkungen auch die chemischen Eigenschaften des Bienengiftes durch das Pepsin

(1) SMIRNOW : Berliner Klin. Wochenschrift, 1894, No 30; 1895, 30, 31; 1896, 27.

eingreifend verändert werden, erhellt aus folgendem : während die 1 % Bienengiftlösungen an und für sich, mit Ammoniak versetzt, eine diffuse milchige Trübung ergiebt und allmählig einen flockigen Niederschlag ausfallen lässt, trübt sich eine durch Pepsin veränderte Bienengiftlösung, in gleicher Weise behandelt, nur sehr mässig und es entseht auch dementsprechend nur ein sehr geringes Sediment.

Ein derartiger, aus einer grösseren Giftmenge nach Pepsineinwirkung gewonnener Ammoniakniederschlag, in schwach essigsaurem Wasser gelöst, zeigt keine der dem Bienengifte sonst zukommenden Alkaloidreaktionen.

Das Bienengift war durch die Pepsinwirkung derart eingreifend verändert worden, dass es, ähnlich wie bei der oben besprochenen Bromirung, nur mehr die Ammoniakreaktion ergab.

Es zeigte sich aber auch weiteres, *dass das Pepsin durch die Einwirkung des Bienengiftes seine hydrolytischen Eigenschaften verloren hatte.*

Je ein gleich grosser Eiweisswürfel wurde in 1 ccm 0,2 % Salzsäurelösung (Lösung I), in 1 ccm 0,2 % Salzsäurelösung + 0,1 gr. Pepsin (Lösung II), in 1 ccm 0,2 % Salzsäurelösung + 0,1 gr. Pepsin + 0,01 gr. Bienengift (Lösung III), in 1 ccm 0,2 % Salzsäurelösung + 0,01 gr. Bienengift (Lösung IV) gebracht und diese Flüssig keiten in den entsprechend temperirten Waermeschrank eingestellt.

Während sich in Lösung II nach 4stündiger Beobachtung nur mehr ein ganz minimaler Rest des Eiweisswürfels fand, boten die Lösungen I, III und IV keine makroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen des Eiweisses.

Nach 24stündiger Beobachtung war auch in Lösung III nur mehr ein kleiner Eiweissrest vorhanden. Brachte ich eine geringere Pepsinmenge (0,05 gr.) zu 1 ccm der 0,2 % Salzsäurelösung mit 0,01 gr. Bienengift, so erreichte ich bloss eine sichtliche Abschwächung der physiologischen Bienengiftwirkung, aber keine vollständige Zerstörung ; das eingebrachte Eiweiss erwies sich trotz 15stündiger Beobachtung als vollständig unangegriffen.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass eine gewisse Menge Pepsin eine gewisse Menge Bienengift vollständig zu entgiften vermag, dass aber durch diesen Entgiftungsprozess auch eine Schädigung des Pepsins herbeigeführt wird.

Eine Aenderung des Mischungsverhältnisses zwischen Pepsin und Bienengift lässt die Wirkung des im Überschuss vorhandenen Körpers hervortreten.

Dass diese Zerstörung des Bienengiftes einzig und allein durch das Ferment bedingt wird, ersieht man daraus, dass beim *Digeriren des Giftes mit zuvor aufgekochter saurer Pepsinlösung seine Reizwirkung völlig unverändert erhalten bleibt.*

Eine Reaktivirung des durch Pepsin einmal veränderten Giftes durch Aufkochen nach Analogie der Versuche WASSERMANN's (1), CALMETTE's (2) gelang nicht.

Der Zusatz von N 1/10 *Rhodankaliumlösung* in jenen Mengen, welche die katalytische Wirkung gewisser Fermente nach den Untersuchungen von JACOBSON (3) aufheben, störte in keinerlei Weise den Einfluss des Pepsins auf das Bienengift. Ferner sei noch erwähnt, dass das Pepsin bloss in sauerer Lösung auf das Bienengift einzuwirken vermag.

Von dem mir zur Verfügung stehenden *Pancreatin* mussten grössere Mengen als beim Pepsin Verwendung finden, um in kurzer Zeit eine vollständige Zerstörung des Bienengiftes zu erreichen; es konnte auch nur in alkalischer Lösung angewandt werden und es rief diese beim Vereinigen mit der klaren, saueren Bienengiftlösung sofort Trübung, durch Fällung des Giftes, hervor. Aber auch in dieser Form wurde es vom Fermente angegriffen.

Das bezüglich seiner Wirksamkeit von der Reaktion unabhängige *Papaïn* vermochte in dem Pepsin adaequaten Mengen gleichfalls binnen wenigen Minuten das Bienengift zu zerstören.

Die mit *Labferment* (angegebener Wirkungscoëfficient 1 : 900,000) angestellten Versuche ergaben, dass 0,1 gr. dieses Körpers 0,01 gr. Bienengift vollständig zerstören. Von gleicher Wirkung erwies sich ein mit physiologischer Kochsalzlösung frisch hergestellter Malzauszug *(Diastase)* nach mehrstündigen Einwirken auf das Bienengift, während Bierhefe, wegen ihres *Invertingehaltes* hier verwendet, trotz stundenlanger Einwirkung keine Beeinflussung des Reizstoffes in Bienengifte hervorrief.

Die in obigen Versuchen festgestellte Schädigung des Bienengiftes durch Fermente steht nicht vereinzelt da. Es sei gestattet, die in der Literatur diesbezüglich von animalen und bacteriellen Toxinen niedergelegten, sich noch vielfach widersprechenden Resultate kurz zu erwähnen.

Schon 1889 wies U. Mosso (4) die Zerstörung des Ichthyotoxins durch Pepsin nach.

Während REPIN (5) mitteilt, dass keines der Verdauungsfermente auf das Abrin, Diphterietoxin, Cobragift schädigend einwirkt, berichtet

(1) WASSERMANN : Zeitschrift für Hygiene. Bd. 22, 1896.

(2) CALMETTE : Annales de l'Institut Pasteur, 1895, 225.

(3) JACOBSON : Zeitschrift für physiol. Chem., XVI, S. 430.

(4) Ref. in Hofmann-Schwalbe's Jahresbericht. 1889, T. II, p. 359.

(5) Annales de l'Institut Pasteur. T. IX, p. 523.

GAMALEJA(1) das Gegenteil : Pepsin und Trypsin vernichten das Diphterie-toxin. RANSOM(2) gelangte zu folgenden Schlüssen :

« Das *Tetanusgift* ist selbst in sehr grossen Mengen bei intactem Darmcanal unschädlich; es wird weder vom Magen, noch vom Darme absorbirt, infolgedessen erscheint weder Gift noch Antitoxin im Blute; das Gift wird in Magendarmcanal nicht zerstört, sondern fliesst unverändert durch den ganzen Darmcanal und wird per anum unverändert ausgeschieden. »

Zu gleicher Anschauung kam schon GIBBIER(3) bei Application von Diphterie- und Tetanusgift per os et rectum. Er erwähnt hierbei zugleich die Unwirksamkeit des auf diesen Wegen applicierten Antitoxins.

Nach FRASER(4) zerstört der Magensaft eingeführtes Schlangengift nicht, obwohl es, per os applicirt, unwirksam ist.

Nach seiner Anschauung wird es erst im Darm unter Einwirkung von Galle und Pancreassaft zerstört und es kommt die Galle der giftigen Schlangen in ihrer Wirkung derjenigen des Serums von immunisirten Thieren gleich, oder übertrifft es sogar.

Auf diese Eigenschaft führt FRASER die empirische Verwendung der Schlangengalle bei den Naturvölkern als Bestandteil vieler Gegenmittel gegen Schlangenbisse zurück. In gleichem Sinne äussert sich C. WEHRMANN(5) nach Versuchen mit pflanzlichen und thierischen Fermenten in vitro. An der Zerstörung des Schlangengiftes betheiligen sich Ptyalin und Pancreatin, nicht aber Pepsin.

WILLIS(6) studirte die Einwirkung des Speichels und des Magensaftes auf Bacterien und fand, dass sowohl Salzsäure, wie Pepsin allein bactericid zu wirken vermögen; dass das Gemisch beider aber bedeutend stärker wirke, und dass hiebei die Bacterieneiweisskörper in Peptone verwandelt werden.

Durch Digeriren von Diphterietoxin mit 3 % Salzsäurepepsinlösung bei Brutofentemperatur während 48 Stunden constatirten CHARRIN und LEFÈVRE(7) mächtige Herabsetzung der Giftwirksamkeit. Salzsäure ohne Pepsin zeigte meist schwächere Wirkung, ebenso das dem käuflichen Pepsin beigemengte Calciumsulfat in sauerer Lösung.

(1) Compt.-r. Soc. Biolog., 1897, p. 153.
(2) Deutsche medic. Wochenschrift, 1898, p. 117.
(3) Semaine médicale, 1896, p. 202.
(4) Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk., 1898, N° 42.
(5) Chem. Centralbl., 1898, T. II, p. 733.
(6) Jahresbericht für Thierchemie, 1898, p. 896.
(7) Comptes rendus de la Société de Biologie, n° 49, p. 830.

Sie betrachten die Pepsinwirkung als Schutzmittel des Organismus.

ALESSI (1) spricht sich auf Grund seiner Untersuchungen dahin aus, dass das per os zugeführte Diphteriegift auch in grossen Dosen, bei gesunder Darmschleimhaut rasch *resorbirt wird,* ohne im Organismus merkliche Störungen, ausser geringer Gewichtsabnahme hervorzurufen, er nimmt an, dass die Lebensthätigkeit der Darmepithelzellen das Gift unschädlich mache. Die Absorption des Diphteriegiftes vom Darm aus in einmaliger grösser Dose hat keine Immunisirung zur Folge.

Umfassende systematische Untersuchungen bezüglich der Einwirkung von Fermenten auf bacterielle Toxine verdanken wir NENCKI, SIEBER und SCHUMOW-SIMANOVSKI (2).

Zu ihren Versuchen bedienten sie sich anfangs des mit physiologischer Kochsalzlösung gewonnenen, durch Chamberlandkerzen filtrirten Extractes von Magen, Dünn- und Dickdarm; sie beobachteten eine allerdings nicht constante, aber doch deutlich entgiftende Wirkung dieser Extracte auf das Diphterietoxin und es zeigte sich hiebei am wirksamsten der Dünndarmextract.

Das Einbringen der 50fach tödlichen Giftdosis von Diphterietoxin in den Dünndarm lebender Kaninchen wurde ohne irgendwelche sichtbare Schädigung dieser vertragen.

An Stelle des Extractes verwandten sie später den Pancreassaft aus den nach PAWLOW angelegten Pancreasfisteln. Sie constatierten hierbei, dass der Pancreassaft des Hundes und Kaninchen das Diphterietoxin schneller und in geringerer Concentration zerstöre als der Magensaft.

Dem *Tetanustoxine* gegenüber leistete Pancreassaft weniger als Magensaft; Pancreassaft und Galle vermochten in der Mischung von 0,06 Pancreassaft plus 0,02 Galle die 10,000 fache Tetanustoxindosis aufzuheben.

Aus ihren weiteren Versuchen sei kurz hervorgehoben, dass die Verdauungssäfte die Toxine entgiften, aber keine immunisirende Wirkung zu entfalten vermögen. Die zeitlich und temporär getrennte Injection von Giften und Verdauungssäften erwies sich als gegenseitig ganz ohne Einfluss. Die Entgiftung war am unvollständigsten, wenn das Gemisch von Toxin und Enzym sofort den Thieren injicirt wurde; sie beobachteten stärkere Entgiftung in dem Gemische, wenn dasselbe eine zeitlang bei Zimmertemperatur gestanden hatte; am besten wirken die Enzyme bei Brutofentemperatur, wo dann kleine Dosen derselben genügten.

---

(1) Jahresbericht für Thierchemie, 1898, p. 864.

(2) Centralblatt für Bakteriol. und Parasitenk., 1898, p. 845.

Giftzerstörende Wirkung soll nach *Lapicque* der Leber zukommen, während zu gerade entgegengesetzten Anschauungen CHARRIN und CASSIN, TEISSIER und GUINARD, COURMONT und DOYON gelangten.

Indem sie die Toxine (Pneumobacillus bovis, Diphterie, Malleïn) in die V. portae einbrachten, erhielten sie eine Verstärkung der Wirkung der genannten bacteriellen Toxine, und sie führen dies darauf zurück, dass durch die unmittelbare Einwirkung der Toxine auf die Leber die letztere zu intensiverer Autointoxication angeregt wird (1).

Auf Grund meiner Versuche muss ich mich dahin aussprechen, dass der künstliche Magensaft das Bienengift schnell und sicher zu zerstören vermag, während das zur Verwendung gelangte Pancreaspräparat weniger exacte Ergebnisse lieferte.

Alle diese Angaben sprechen dafür, dass jedes Toxin in specifischer, individueller Weise auf Fermente reagirt.

Die vorstehenden Versuchsresultate erscheinen mir in doppelter Richtung bemerkenswerth : einmal ist die ausserordentliche Schnelligkeit, mit der das Pepsin bei richtig gewählter Concentration giftzerstörend wirkt, hervorzuheben, andrerseits ist — meines Wissens wohl zum erstenmal — eine gegenseitige Beeinflussung von Ferment und Gift erwiesen worden.

Eine sichere Vorstellung, ob diese Wirkung der verwendeten hydrolytischen Fermente thatsächlich in einer Veraenderung des Giftmoleküls durch Wasseraufnahme besteht, wird festzustellen erst dann vielleicht möglich sein, wenn ein quantitativ analytischer Vergleich zwischen reinem und durch Fermente verändertem Gifte vorliegen wird.

III. Versuche mit Bienengift und Blutserum.

Die ersten intravenösen Bienengiftapplikationen liessen sofort einen mächtigen Unterschied des pathologisch anatomischen Vergiftungsbildes erkennen, je nachdem Hunde oder Kaninchen verwendet worden waren.

Bei ersteren fand sich ein schwerer haemorrhagischer Prozess, blutig seröser Inhalt im Herzbeutel, blutige Imbibition der Gefässintima, blutig schleimiger Inhalt im ganzen Darmtraktus mit multiplen Haemorrhagien in der Serosa des Darmkanals, blutige Verfärbung des Nierenparenchyms, hämorrhagische Infiltration des Pankreas. Beim Kaninchen vermochte ich weder eine makroskopisch sichtbare Blutalteration noch eine andere Todesursache durch die Untersuchung der Organe zu constatieren. Diese Beobachtung bot Veranlassung die Beeinflussung der verschiedenen Blutsorten durch das Bienengift näher zu studieren.

(1) Jahresbericht für Thierchemie, 1897. p. 932.

TABELLE II.

	MENSCHEN	HUNDE	SCHWEINE	HUHNE	KANINCHEN
1 ccm isotonischer NaCl-lösung + 5 Tropfen 1 % Bienengiftlösung + 1 Tropfen Blut vom	sofortige Lösung	binnen 3/4 Min. totale Lösung	nach 1 1/2 Min. totale Lösung	nach 2—3 Min. totale Lösung	binnen 1 Min. totale Lösung.
1 ccm isotonischer NaCl-lösung + 3 Tropfen 1 % Bienengiftlösung + 1 Tropfen Blut vom	binnen 1/2 Min. totale Lösung	binnen 3 Min. totale Lösung	binnen 2 Min. totale Lösung	nach 5 Min. totale Lösung	nach 2 1/2—3 Min. totale Lösung.
1 ccm isotonischer NaCl-lösung + 2 Tropfen 1 % Bienengiftlösung + 1 Tropfen Blut vom	binnen 1/2 Min. totale Lösung	binnen 5 Min. totale Lösung	nach 4 Min. totale Lösung	nach 5 Min. deutliche Lösung und starke Trübung	nach 3 Min. totale Lösung.
1 ccm isotonischer NaCl-lösung + 1 Tropfen 1 % Bienengiftlösung + 1 Tropfen Blut vom	binnen 1 1/2 Min. totale Lösung	nach 5 Min. deutliche Lösung	nach 10 Min. deutliche Lösung	nach 7 Min. noch nichts; nach 10 Min. deutliche Lösung	nach 2 Min. noch keine Lösung; nach 8 Min. deutliche Lösung.
2 ccm isotonischer NaCl-lösung + 1 Tropfen 1 % Bienengiftlösung + 1 Tropfen Blut vom	*nach 1 1/2 Min. totale Lösung*	*nach 7 Min. totale Lösung*	*nach 1/4 Stunde keine Lösung*	*nach 1/4 Stunde keine Lösung*	*nach 1/4 Stunde keine Lösung.*
3 ccm isotonischer NaCl-lösung + 1 Tropfen 1 % Bienengiftlösung + 1 Tropfen Blut vom	nach 2 Min. totale Lösung	nach 10 Min. totale Lösung	nach 1/4 Stunde keine Lösung	id.	id.
4 ccm isotonischer NaCl-lösung + 1 Tropfen 1 % Bienengiftlösung + 1 Tropfen Blut vom	nach 5 Min. sehr starke Lösung	nach 10 Min. sehr starke Lösung	nach 3/4 Stunden keine Lösung	nach 3/4 Stunden keine Lösung	nach 1/2 Stunde keine Lösung; nach 4 St. totale Lösung.

Bienengift macht in vitro alle zur Untersuchung gelangten Blutarten lackfarben. Die Schnelligkeit dieses Phaenomens hängt von der Concentration des Bienengiftes, sowie von der Eigenart des betreffenden Blutes ab.

Ich pflegte in der Weise vorzugehen, dass ich die entsprechenden, ohnehin nur in geringen Grenzen schwankenden isotonischen Kochsalzlösungen für die einzelnen Blutsorten herstellte, in die gleiche Menge dieser eine verschieden grosse Anzahl von Tropfen der zur Verwendung gelangenden Bienengiftlösung einbrachte und nach innigem Vermischen einen Tropfen Blut hinzusetzte.

Die so erhaltenen Resultate sind der Übersicht und des Vergleiches halber in Tabelle II (p. 191) geordnet.

Während der reichlichere Zusatz von Bienengift in ziemlich gleicher, kurzer Zeit bei allen Blutsorten eine vollständige Lösung des Blutfarbstoffes herbeiführt, machen sich bei geringerem Giftzusatze sowohl zeitliche, als auch qualitative Unterschiede zwischen den einzelnen Blutsorten geltend.

Recht empfindlich gegenüber dem Bienengifte sind die rothen Blutkörperchen des Menschen (Nabelstrangblut) und des Hundes (Carotisblut).

Auf Grund dieser Thatsache muss ich diese *beiden Blutarten als ein sehr empfindliches Kriterium* (ähnlich wie die Kaninchenconjunktiva) *auf die Anwesenheit von wirksamen Bienengift bezeichnen,* wobei eine etwaige Blutfarbstofflösung durch andere Stoffe selbstverständlich ausgeschlossen werden muss.

Das Gegenstück dieser beiden Blutsorten stellt das *Rinderblut* dar.

Bei Zusatz von 30 Tropfen der 1 % Bienengiftlösung zu 1 ccm isotonischer Kochsalzlösung mit 1 Tropfen Rindsblut wurde letzteres erst nach einer halben Stunde deutlich lackig.

Die Erythrolyse durch das Bienengift wurde nun beeinflust (verzögert oder ganz aufgehoben), als ich der physiologischen Kochsalzlösung die einzelnen Blutsera zufügte und in diesen Lösungen sowohl die entsprechenden als auch die fremden rothen Blutkörperchen der Beeinflussung des Bienengiftes aussetzte.

Unwirksam in dieser Richtung erwies sich das Hundeserum, während das Menschen-, Kaninchen- und Rinderblutserum folgende Resultate ergab:

1 ccm 0.6 % Kochsalzlösung mit 1 Tropfen der 1 % Bienengiftlösung, vermischt mit 1 Tropfen Menschenblut, wird binnen 1 1/2 Minute völlig lackfarben.

1/2 ccm 0,6 % Kochsalzlösung mit 1/2 ccm *Menschenserum* und 1 Tropfen der 1 % Bienengiftlösung vereinigt, zeigt selbst nach 40 Minuten langer Beobachtung keine makroskopisch sichtbaren Veränderungen des hinzugefügten Menschenblutstropfen.

Beim Kaninchenserum war in der Mischung von 1/2 ccm physiologischer Kochsalzlösung mit 1/2 ccm Serum nach Zusatz von 5 Tropfen der 1 % Bienengiftlösung der

eingebrachte Tropfen Kaninchenblutes nach 20 Minute Beobachtung unverändert erhalten, während bei, unter gleichen Umständen mit 1 ccm physiolosischer Kochsalzlösung (ohne Serumzusatz) der eingebrachte Tropfen Kaninchenblutes binnen einer Minute vollständig lackfarben wurde.

Am Auffälligsten erwies sich diese Erythrolyse-Hemmung bei Verwendung von *Rinderserum*.

Sie war so hochgradig, dass es gelang, eine Verzögerung der Lösung des hochempfindlichen Hundeblutes herbeizuführen.

Von den diesbezüglichen Versuchen sei folgendes herausgehoben :

Das Rinderserum macht als solches das Hundblut lackfarben und erst ein Zusatz von Chlor-Natr. (2 ccm Wasser mit 0,48 gr. NaCl) zu 23 ccm Rinderserum behebt diese Eigenschaft.

In derartig praepariertem Rinderserum erfahren selbst bei stundenlanger Beobachtung die rothen Blutkörperchen des Hundes keine Lösung.

Brachte ich zu 1/2 ccm dieses Rinderserums 1/2 ccm isotonischer Kochsalzlösung, 5 Tropfen Bienengift, so zeigte sich erst nach 25 Minute beginnende Erythrolyse, während der Zusatz von 10 Tropfen der 1 % Bienengiftlösung dieselbe bereits binnen 2 Minute hervorzurufen vermochte.

Die in gleicher Weise mit *Kaninchenserum* und Hundeblut angestellten Versuche liessen auch beim Kaninchenserum das Vorhandensein von mächtiger Schutzwirkung gegenüber der erythrolytischen Kraft des Bienengiftes feststellen.

Die Fähigkeit, rothe Blutkörperchen zu lösen, war dem Bienengifte durch Behandlung mit Brom und Pepsin verloren gegangen. Hiebei liess sich aber durch wiederholte Versuche feststellen, dass der durch Bromeinwirkung erhaltene Bienengiftkörper seinen Einfluss auf die erythrolytische Kraft des wirksamen Bienengiftes in einer Verzögerung des Eintrittes der Blutkörperchenlösung zu äussern vermag.

Es sei hier auf ein zweites Blutgift, das *Ricin*, hingewiesen. Dasselbe soll nach dem letzten Untersucher, MÜLLER (1), durch Pepsin seine Blutwirkung verlieren. Meine eigenen Versuche hingegen ergaben, dass jene Pepsinconcentrationen, die das Bienengift in kürzester Zeit völlig zerstörten, dem Ricin seine specifische Blutkörperchenwirkung selbst nach dreistündiger Digestion *nicht* raubten.

Eine nächste Versuchsreihe war darauf gerichtet, festzustellen, ob der beschriebenen Schutzwirkung des Blutserums quoad rothe Blutkörperchen auch eine Beeinflussung des Bienengiftes bezüglich seiner örtlichen Reizwirkung parallel geht.

(1) MÜLLER : Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 42, p. 302.

Tabelle III zeigt thatsächlich eine beträchtliche Verschiebung der wirksamen Grenze des Bienengiftes bei Verdünnung seiner Lösung mit Kaninchenserum gegenüber denen mit physiologischer Kochsalzlösung.

TABELLE III.

Verdünnung der 1 % Bienengiftlösung mit physiologischer Kochsalzlösung bewirkt	Gehalt der Lösung am Bienengift	Verdünnung der 1 % Bienengiftlösung mit normalem Kaninchenserum bewirkt
Hyperämie	0,02 %	keinen Effekt.
Hyperämie, *Conjunktiva durchfeuchtet*	**0,03** %	keinen Effekt.
Hyperämie, **Chemosis**	**0,04** %	binnen 1 1/2 Stunde keine Effekt.
Hyperämie, Chemosis, Fibrinflocke	0,05 %	binnen 1 1/2 Stunde keine Effekt.
Hyperämie, Chemosis, Conjunktivalsackeiter	0,06 %	binnen 1 1/2 Stunde keine Effekt.
Hyperämie, Chemosis, Conjunktivalsackeiter	0,08 %	Hyperämie, die nach 1 1/2 Stunde geschwunden ist.
Aufschreien und starke Reaktion	0,10 %	Sehr mässige, innerhalb 2 Stunde schwindende Hyperämie.
Aufschreien und starke Reaktion	**0,2** %	Hyperämie, *stärkere Conjunktivadurchfeuchtung.*
Aufschreien und starke Reaktion	**0,3** %	starke Hyperämie, ziemlich starke Chemosis.

Das Filtrat des durch Hitze coagulirten Kaninchenserums liess ebenso wenig wie Eiweiss- und Globulinlösungen einen Einfluss auf das Bienengift erkennen.

Die durch vorstehend geschilderte Erfahrungen nahegelegte therapeutische Versuchsreihe, die in der Weise angestellt wurde, dass zuerst eine wirksame Giftdosis, sodann hinterher das giftzerstörende Agens in das Kaninchenauge eingeträufelt wurde, ergab vorderhand *keine* besonders hoffnungsvollen Resultate.

Die diesbezüglichen Erfahrungen bleiben wie einzelne der hier mitgetheilten, oft nur kurz gestreiften Thatsachen einer weiteren Verfolgung in einer Arbeit vorbehalten, die sich mit Immunisirung gegen das Bienengift beschäftigt.

Prag, Juli 1899.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DU D[r] B. DANILEWSKY, PROFESSEUR
A L'UNIVERSITÉ DE KHARKOFF.

Influence du pyrogallol sur l'élimination de l'acide carbonique par les animaux

PAR

ALB. BRAUNSTEIN.

C'est SCHEELE qui découvrit le pyrogallol en 1786 pendant qu'il était occupé à chauffer l'acide gallique. Grâce aux particularités chimiques de la matière en question, elle fut nommée « pyrogallol » ou « acide pyrogallique ». On obtient le pyrogallol en chauffant l'acide gallique qui se décompose en pyrogallol et en acide carbonique (PELOUZE). La réaction se produit ainsi :

$$C_6H_2 \begin{cases} OH \\ OH \\ OH \\ CO_2H \end{cases} = CO_2 + C_6H_3 \begin{cases} OH \\ OH \\ OH \end{cases}$$

Le pyrogallol (trioxyphénol) se présente sous l'aspect d'aiguilles ou de tablettes blanches brillantes et volumineuses, d'un goût amer et sans aucune odeur.

Ces tablettes se fondent à 131° et peuvent être sublimées à 210°, en se décomposant un peu pendant cette dernière opération. Le pyrogallol chauffé doucement ne laisse aucun résidu, tandis qu'une distillation rapide donne une masse brune et amorphe, connue sous le nom de « acide mélangallique ». Le poids spécifique du pyrogallol est de 1.45; il se dissout à 15°C dans 1.7 d'eau, 1.33 d'esprit de vin à 90 %, 1.25 d'éther et dans 40 d'huile d'olive; il se dissout difficilement dans le chloroforme,

le benzol et le sulfure de carbone. La solution de la substance en question dans l'eau est incolore, amère et possède une réaction neutre. Le pyrogallol ou mieux encore sa solution dans l'eau additionnée d'un peu d'alcali prend sous l'influence de l'air une teinte d'abord jaune, ensuite brune et enfin noire et sa réaction devient acide, parce que le pyrogallol dissous est oxydé par l'oxygène de l'air en acides carbonique, acétique et autres substances noires, connues sous le nom général de « substances d'humine ».

C'est en solution alcaline que le pyrogallol s'oxyde le plus facilement et que l'influence de l'oxygène atmosphérique est observée le plus distinctement, surtout dans les couches supérieures de la solution qui sont en contact avec l'air. Le pyrogallol absorbe l'oxygène avec une telle énergie, qu'il l'enlève même à certaines combinaisons chimiques. Les métaux tels que l'or, l'argent et le mercure sont précipités de leurs solutions salines par le pyrogallol qui s'oxyde alors en acides acétique et oxalique. Le pyrogallol constitue donc un agent réducteur. Au point de vue chimique, il est un phénol triatomique, isomère de la phloroglucine et de l'oxyhydroquinone.

Les effets physiologiques du pyrogallol, employé par les photographes et dans les analyses des gaz pour l'absorption de O, sont encore très peu connus. Les médecins n'en font guère d'usage. Ce n'est qu'à partir de la fin de 1870 que le pyrogallol fut essayé comme parasiticide et moyen kérataplastique contre les maladies cutanées mycotiques, tandis que les chimistes et les photographes l'employaient depuis longtemps, ces derniers comme « développateur ». Le pyrogallol est recommandé principalement à l'extérieur, mais aussi parfois à l'intérieur contre les hémorrhagies.

La pommade à 20 °/₀ de pyrogallol a été essayée comme « caustique » contre le lupus, le cancer, le chancre; il détruit, à ce qu'il paraît, la partie atteinte, sans toucher le tissu sain adjacent; une poudre de pyrogallol à 20 °/₀ avec de l'amidon est quelquefois employée au lieu de la pommade.

Contre le « lupus erythematosus » on peut faire usage d'une pommade à 10 °/₀ qui est aussi très utile contre les plaques psoriatiques. Enfin, le pyrogallol est efficace dans la « tylosis » des plantes de pieds et des paumes de la main, ainsi que pour enduire les tubercules d'acne rosacea (pour ce dernier but, en forme d'une solution alcoolique à 2 °/₀).

La solution de pyrogallol à 1—3 °/₀ est considérée par BOVET (1879) comme un moyen antiseptique très fort. Dans le cas de carcinome ulcéré, le pyrogallol a été employé avantageusement comme désodorisant. D'autre part, en 1876, dans une communication à la section médicale de la Société expérimentale de Kharkoff, M. le professeur B. DANILEWSKY démontra

que le pyrogallol possède la propriété d'empêcher et d'arrêter entièrement la fermentation putride (le développement et la multiplication des microbes). Tout en n'ayant aucune influence sur la fermentation alcoolique (KOLBE), le pyrogallol, en solution de 1—1 1/2 % (BOVET), empêche complètement la décomposition des substances animales et les solutions à 2—2 1/2 % désodorisent et désinfectent les étoffes en putréfaction et répandant une très mauvaise odeur. D'après BOVET, c'est l'absorption si énergique de l'oxygène par le pyrogallol qui paralyse le processus de la putréfaction.

La solution du pyrogallol enlève l'oxygène à différentes matières et organes animaux, et constitue ainsi un moyen de juger approximativement et comparativement de la quantité d'oxygène qui se trouve dans les différents organes, et cela en tenant compte du changement de couleur de la solution (méthode colorimétrique). Grâce à ce réactif, M. B. DANILEWSKY a réussi à démontrer, déjà en 1874, qu'un muscle en repos d'une grenouille est plus riche en oxygène (qui ne peut être extrait par le vide) qu'un muscle tétanisé réduit à la même réaction neutre ou alcaline, d'où l'on peut encore conclure que le pyrogallol possède un pouvoir réducteur plus grand que le vide.

L'effet du pyrogallol sur le sang présente un grand intérêt. KOBERT(1) a trouvé que le sang extravasculaire se transforme sous l'influence d'une solution concentrée de pyrogallol en une masse rouge qui n'est soluble ni dans l'eau, ni dans l'alcool et qui, sous le nom de « hémogallol », a été recommandé par lui comme agent thérapeutique. Une solution diluée de pyrogallol agissant sur le sang altère d'abord et dissout ensuite les globules rouges, et détermine la formation de méthémoglobine dans le cas où le sang contient de l'oxygène. D'après DITTRICH, la formation de méthémoglobine n'a pas lieu dans le sang privé complètement d'oxygène. On explique généralement cette métamorphose, en admettant que lors d'une forte réduction l'oxygène indifférent devient actif, sous l'influence duquel il se formerait une méthémoglobine secondaire où plus exactement dit « tertiaire ». KOBERT ne croit pas que cela est prouvé dans tous les cas et regarde la formation de méthémoglobine au moyen du pyrogallol comme une formation primaire et la désigne du nom de méthémoglobine « réduite ». Le pyrogallol détermine facilement la formation de la méthémoglobine dans le sang en circulation, même quand il est appliqué à l'extérieur. En outre, en absorbant l'oxygène du sang et des tissus, il cause un tel appauvrissement d'oxygène des organes principaux, qu'une dégénérescence

(1) Lehrbuch der Intoxicationen. Stuttgart, 1893, p. 481.

de ces derniers survient (expériences de FRAENKEL et GEPPERT(1)) ou même une asphyxie immédiate et la mort.

La décomposition du pyrogallol pourrait s'accompagner de la formation d'acide carbonique, mais jusqu'ici elle n'a été signalée ni in vivo ni in vitro. De grandes doses de pyrogallol agissent comme un fort poison du sang, par suite de la destruction des globules rouges, d'où résulte l'hémoglobinurie; le sang présente la couleur du marc de café, devient plus liquide, il se coagule facilement; la richesse en fibrine, en globules rouges, ainsi qu'en hémoglobine (celle-ci jusqu'à 1/10 de la normale) diminue, il peut se former des thrombus. JÜDELL a trouvé, dans une de ses recherches, que la quantité d'hémoglobine dans le sang (d'un cadavre, trois jours après l'empoisonnement) était descendue à 1 °/₀, ce qui correspond à 1/10 environ de la quantité normale.

Quant à la méthémoglobine, souvent on ne la trouve guère dans le sang après intoxication par le pyrogallol. Il est bien possible qu'après disparition de l'oxygène, l'hémoglobine ainsi que les globules rouges deviennent susceptibles de présenter des décompositions plus prononcées. On rencontre dans le sang les restes de ces globules sous forme de petites boules d'une forme irrégulière bien incolores. Ce qui est curieux c'est que, d'après les expériences faites par M. B. DANILEWSKY, les globules rouges ne perdent point leur propriété remarquable de décomposer H_2O_2, même après qu'une solution concentrée de pyrogallol a agi sur eux en dehors de l'organisme.

CLAUDE BERNARD et PERSONNE d'abord et, plus récemment, JÜDELL, BAUMANN et HERTER, WEDL, WEYL et ANREP, NEISSER, NATANSOHN, B. DANILEWSKY ont étudié expérimentalement l'effet du pyrogallol sur les animaux.

G. JÜDELL(2) a expérimenté sur le chien, le lapin et la grenouille, en leur donnant le pyrogallol per os; il remarqua que le sang, après empoisonnement, présenta la couleur du marc de café. JÜDELL dit que dans une de ses expériences il a observé le spectre normal de l'oxyhémoglobine, malgré que le sang ait changé de couleur. Etudiant les métamorphoses du pyrogallol dans l'organisme, BAUMANN et HERTER(3) prouvent que d'un côté il s'élimine avec l'urine sous la forme de l'acide éthéro-sulfurique. Chez un chien empoisonné par le pyrogallol, l'urine de la vessie était d'un

(1) KOBERT : l. c.

(2) *Ueber das Verhalten der Gallussäure und Pyrogallussäure im Thierorganismus.* 1869.

(3) Ztschr. f. physiol. Chem. Bd. I, 1877, p. 249 (cit. d'après KOBERT).

brun rouge et présentait à l'analyse spectrale la ligne d'absorption de la méthémoglobine. M. WEDL considère le pyrogallol comme le plus intéressant des réactifs qui agissent sur les globules de sang des vertébrés (1). En effet, si l'on ajoute une solution concentrée de pyrogallol à une goutte du sang humain frais, on observe immédiatement une série de phénomènes qui se produisent sur les globules et qui ne se montrent jamais avec autant de netteté si l'on se sert de n'importe quelle autre substance. Les globules rouges perdent leur teinte ordinaire, se gonflent et on voit distinctement le contour double de la couche périphérique; à l'intérieur des globules rouges, on observe deux substances différentes, l'une est en forme de grains d'un jaune brun bien faible, l'autre est réunie en une masse homogène et très réfringente. Les globules des mammifères en général se comportent comme ceux de l'homme; les globules des amphibiens deviennent troubles et se gonflent. NATANSOHN a repris les recherches de WEDL et bien qu'il ne les confirme pas en tous points, il signale également les changements distincts des globules. Ses expériences instituées sur des grenouilles démontrent que l'oxyhémoglobine change de couleur et se décompose en partie; les globules rouges ne changent pas de forme ou bien se gonflent. On a observé les mêmes changements dans le sang des animaux à sang chaud. Le sang change toujours de couleur, tandis que les globules tantôt restent intacts, tantôt se foncent et présentent des formes angulaires; en outre, ils se fusionnent en une masse homogène, et le pigment sanguin passe alors en grande partie des globules dans le plasma. WEYL et ANREP (2) ont trouvé que le pyrogallol, agissant directement sur l'oxyhémoglobine, la transforma en méthémoglobine; il en est de même pour le CO-hémoglobine. ALBERT NEISSER (3) a vu survenir chez un malade atteint de psoriasis, après l'emploi d'une pommade de pyrogallol, les symptômes d'un empoisonnement mortel : frisson, vomissement incoercible, vertige accompagné d'un collapsus profond, T° 40.1, pouls 120, respiration accélérée et hémoglobinurie. Dans le cas de NEISSER qui se termina par la mort, l'urine avait une couleur brun foncé et tous les caractères de l'hémoglobinurie ou méthémoglobinurie. Pour élucider l'effet toxique du pyogallol, NEISSER institua une série d'expériences sur des lapins d'où il conclut à quatre degrés d'empoisonnement : le premier degré a lieu lorsque l'on

(1) *Ueber die Einwirkung der Pyrogallussäure auf die rothen Blutkörperchen.* Wiener-Acad., 1871, Bd. 64, p. 405.

(2) Archiv f. Physiologie, 1880, p. 234.

(3) Ztschr. f. klin. Medic., Bd. 88 (d'après KOBERT).

injecte moins d'un gramme de poison par kilogr. de poids de l'animal. Entre autres symptômes, il signale à ce degré d'empoisonnement, chez l'animal tué, le changement de la couleur du sang sans modifications spectroscopiques; quant à l'urine, elle reste normale. Au deuxième degré (1 gr. par kgr.), l'urine présente des traces d'hémoglobinurie, on observe dans les reins des infarctus hémorrhagiques; le sang contient de la méthémoglobine et de l'hématine, mais pas d'hémoglobine libre.

Le troisième degré d'empoisonnement (plus d'un gramme par kgr.) ressemble aux deuxième, à part l'hémoglobinurie qui fait défaut. Dans le quatrième degré (2 gr. par kgr.), la mort survient après 1—2 heures; le sang devient foncé comme du chocolat.

Il n'y a pas longtemps, DALCHÉ(1) a décrit un cas d'empoisonnement mortel d'un jeune homme qui avala 15 grains de pyrogallol dans de l'eau. L'analyse de l'urine de ce cas montra : couleur presque noire, 2,75 °/₀ d'albumine, urée 24,33, sucre absent. L'analyse spectroscopique montra la mét-Hb et l'oxy-Hb. Le malade se plaignait de grandes douleurs à l'estomac et dans les muscles à la pression. Toutes les lésions anatomo-pathologiques du cas donné s'expliquent par des altérations profondes du sang, accompagnées de la décomposition des globules rouges.

L'étude de l'action du pyrogallol sur l'organisme présente un très grand intérêt pour les physiologistes et les pharmacologistes. Des doses moyennes de pyrogallol (2—3 grammes) ont déjà un effet toxique sur les chiens, dont la température s'abaisse alors considérablement. Parmi les autres symptômes d'empoisonnement, il faut noter surtout : apathie, vomissements, contractions fibrillaires, perte de l'appétit, somnolence, dyspnée, affaiblissement général et même un état comateux; si l'empoisonnement est rapide, apparaissent des crises cloniques et fibrillaires, des paralysies (surtout celles des extrémités postérieures), le collapsus et la mort. Avec les doses moindres (1—1.5 gr.) le chien peut se rétablir complètement après 3—4 jours, même après avoir présenté des signes très prononcés de l'empoisonnement. La température peut s'abaisser de 3—4°C et davantage. JÜDELL(2) a observé dans une de ses expériences un abaissement de 6.4°C; dans un autre cas, la température tomba de 38°C jusqu'à 25°C le quatrième jour.

Ces observations ont été confirmées par M. B. DANILEWSKY(3), qui

(1) Therapeutische Wochenschrift, 1896, N° 23.

(2) L. c.

(3) De *l'effet physiologique du pyrogallol sur les animaux*. Russkaja Medicina, 1885, N^{os} 13 et 14 (en russe).

signale un abaissement marqué de la température à la suite des petites doses (1—1 1/2 gr. données plusieurs fois pendant 2—3 jours). La température s'abaisse vite, 3—5 heures et plus tôt après que le pyrogallol eut été donné (dans une expérience la température s'abaissa pendant ce temps de 38.4° à 36.1°C); après deux à trois jours, la température va en s'abaissant jusqu'à 35—32° et la mort survient dans ces cas du 3e—5e jour. Pendant tout ce temps, l'animal se trouve dans un état de dépression profonde et d'apathie; la respiration est lente, rare, mais tranquille (après une période de dyspnée); il existe en outre des phénomènes de parésie. Cet abaissement de la température, fort et continu, ne dépend pas, d'après les expériences de M. B. Danilewsky, d'altérations primaires quelconques de la circulation, du sang ou bien du système nerveux. Ainsi, l'administration (avec précaution) de 1—2 grammes de pyrogallol n'influence presque, dans la plupart des cas, ni le battement du cœur ni la pression du sang. M. B. Danilewsky croit que l'abaissement de la température ou de la calorification doivent résulter de l'abaissement de l'oxydation dans l'organisme à la suite de l'absorption de l'oxygène du sang par le pyrogallol introduit. Ce savant a institué dans ce but une série d'analyses des gaz du sang chez les chiens aux différents stades de l'empoisonnement par le pyrogallol et a trouvé que tous les gaz, surtout l'ogygène, sont diminués en quantité, à savoir :

	I.	II.					III.			IV.	
CO^2	22.8 %	29.8	21.3	21.7	30.3	25.7	32.8	29.2	30.2	27.2	27.9
O	3.7 %	7.7	4.4	3.1	3.14	4.94	11.6	10.8	4.9	7.9	3.6

tandis que les chiffres pour le sang artériel normal du chien, réduits aussi à 0° et 1 m. Hg, (les analyses de différents auteurs, principalement d'après la méthode de Ludwig) sont :

	min.	max.	moyen.
CO^2	18.9 %	40.6 %	28.7 %
O	8.9 %	18.8 %	13.9 %

Nous voyons donc que la quantité de l'oxygène s'abaisse considérablement; par suite, la formation de CO^2 diminue, mais cette diminution de CO^2 n'égale pas celle de l'oxygène; cela s'explique, car la formation de CO^2 ne dépend pas immédiatement des processus d'oxydaton par l'oxygène qui se trouve en même temps dans le sang. Les résultats obtenus par M. B. Danilewsky lui permettent de considérer « l'abaissement de la température de l'animal comme résultant de la diminution de la calorification qui, à son tour, est causée par l'affaiblissement des processus

d'oxydation à la suite du défaut de l'oxygène dans le sang pendant un temps prolongé[1]. »

Quant à l'excitabilité des centres vasomoteurs, les expériences de M. B. DANILEWSKY[2] ont démontré que ceux-ci ne la perdent pas malgré une dose considérable de pyrogallol introduite directement dans le sang. Il a trouvé que dans le cas où l'on interrompt la respiration artificielle chez un animal empoisonné par le pyrogallol et curarisé, la courbe de la pression du sang s'élève vite et fortement, par exemple, de 98 à 180 et revient à la normale quand la respiration artificielle est renouvelée. Donc, malgré la diminution de l'oxygène du sang, l'absence de la respiration pulmonaire augmente les propriétés asphyxiques du sang, et stimule ainsi les centres vasomoteurs, c'est-à-dire, provoque le spasme des petits vaisseaux artériels.

En outre, M. B. DANILEWSKY a trouvé que si l'on coupe d'abord le nerf sciatique d'une seule extrémité et qu'on administre ensuite le pyrogallol, l'extrémité correspondante reste au repos complet à toutes les périodes de l'empoisonnement, ce qui prouve l'absence d'une action locale sur l'appareil neuromusculaire périphérique; à ce point de vue, la guanidine se comporte différemment. Il faut encore y ajouter un fait intéressant découvert par M. B. DANILEWSKY, à savoir l'augmentation marquée de l'excitabilité des nerfs vagues, c'est-à-dire de leurs terminaisons périphériques dans le cœur des animaux à sang chaud empoisonnés par le pyrogallol. Le même phénomène est connu depuis longtems pour l'influence de l'asphyxie chez les chiens, d'après les recherches du même savant. Donc il faut en conclure que la diminution d'oxygène dans le sang en général est une condition d'excitation, non seulement pour le système nerveux *central*, mais aussi pour le système nerveux périphérique (DASTRE et MORAT, B. DANILEWSKY).

L'effet du pyrogallol sur les animaux à sang froid (les grenouilles) présente un grand intérêt. Chez JÜDELL et PERSONNE, nous trouvons déjà quelques indications sur l'apparition des contractions cloniques d'abord, et de paralysie ensuite. Les expériences de B. DANILEWSKY[2] nous

(1) Chez un chien empoisonné par du pyrogallol, M. B. DANILEWSKY put observer la gangrène humide d'une des extrémités et provoquer celle de l'autre par la ligature de l'artère fémorale. Comme la ligature de l'artère fémorale ne cause pas la gangrène chez les chiens bien portants, M. B. DANILEWSKY croit que ce n'est pas la ligature comme telle qui a produit la gangrène, mais principalement une cause chimique, à savoir le manque de l'oxygène dans le sang.

(2) L. c.

apportent à ce sujet des données détaillées. Si l'on introduit sous la peau d'une grenouille un ou plusieurs décigrammes de pyrogallol en solution concentrée, on observe 10—15 minutes après, parfois plus tôt encore, l'accélération de la respiration et le renforcement de l'excitabilité. Puis, des contractions fibrillaires et cloniques des extrémités se développent peu à peu. L'exitabilité réflexe se relève considérablement, de sorte qu'un choc sur la table, un simple léger attouchement et en général des excitations faibles de la peau et des membranes muqueuses provoquent des mouvements spastiques, cloniques des extrémités et de tout le corps; quant aux irritations douloureuses fortes, elles agissent comme le simple attouchement. La grenouille mise sur le dos devient inquiète, fait des efforts pour se retourner mais ne le peut pas, ou bien y réussit avec grande peine. Tous les mouvements spontanés de la grenouille empoisonnée par le pyrogallol indiquent nettement un trouble complet de la coordination et constituent un exemple caractéristique de mouvements choréiques. En excitant successivement les diverses parties de la peau de la grenouille, on observe toute une série de mouvements désordonnés; par exemple, la grenouille réussit à peine à éloigner de la peau un petit morceau de papier trempé dans de l'acide. Les caractères choréiques des mouvements sont remarquables quand la grenouille saute ou rampe. Quelquefois on réussit à reproduire le coassement, pendant la période d'excitation, par excitation tactile de la peau du dos. La période d'excitation passe ordinairement après une ou deux heures et des signes de fatigue, de lassitude et de faiblesse générale apparaissent; après vient l'état parétique des muscles et enfin l'épuisement général et, si la dose est grande, la mort au milieu de la paralysie complète; dans le cas contraire, l'animal peut se rétablir quelque temps après et les mouvements deviennent de nouveau réguliers. J'ai répété ces expériences et puis les confirmer pleinement.

Les mêmes symptômes toxiques du pyrogallol, B. Danilewsky a pu les observer chez les grenouilles dont tout le sang avait été lavé des vaisseaux et remplacé par une solution physiologique de chlorure de sodium; dans ces conditions, l'effet arrive un peu plus tard que chez les grenouilles normales. Ces expériences nous montrent que le pyrogallol influence immédiatement le système nerveux central de la grenouille. D'autre part, la section transversale au dessus ou en dessous du bulbe, avant ou après l'empoisonnement par le pyrogallol, ainsi que la ligature de l'artère fémorale seule, se sont montrées sans influence marquée sur les symptômes d'empoisonnement signalés ci-dessus; se basant sur ces faits B. Danilewsky en conclut que le renforcement remarquable et l'accé-

lération « des mouvements de réponse » ainsi que leurs caractères choréiques sont dus principalement à l'effet du pyrogallol sur les centres nerveux de la moelle.

L'action du pyrogallol sur la grenouille ressemble à un certain degré à celle de la strychnine. La force, la rapidité et l'étendue des excitations réflexes dans la moelle nous montrent que c'est dans la substance grise de la dernière que se localise par excellence l'effet de ces deux poisons. Mais tandis que la strychnine provoque des contractions « tétaniques » déjà à très petites doses et à la suite de la plus faible excitation extérieure, le pyrogallol produit des accès ayant un caractère nettement clonique.

Vu l'affinité du pyrogallol pour l'oxygène en général et pour celui du sang en particulier, j'ai institué une série d'expériences dans le but de déterminer l'influence du pyrogallol sur l'élimination de CO_2 de l'organisme. A cet effet, j'ai mesuré la quantité de CO_2 expiré avant et pendant l'action du pyrogallol.

L'appareil dont je me suis servi dans mes expériences a été construit par O. SCHULZ (1). Celui-ci se compose d'un cylindre en verre dont le bord inférieur repose dans le sillon circulaire d'un plateau métallique muni de deux ouvertures; l'une de ces ouvertures est destinée à l'entrée de l'air extérieur tandis que l'autre est reliée au moyen d'un tube de caoutchouc à 4 flacons d'Erlenmeyer munis de tubes courbés à angle droit et renflés en boule dans leur partie horizontale.

Les flacons sont reliés à 4 tubes de PETTENKOFER renfermant de l'eau de baryte, auxquels fait suite un flacon d'Erlenmeyer supplémentaire (pour le contrôle); tout ce système des tubes et des flacons est relié à un aspirateur gradué de 6co litres (je me suis servi à cet effet d'un tonneau). Sur le trajet, entre l'aspirateur et le flacon contrôle est intercalé un manomètre indiquant le degré de raréfication dans l'aspirateur. Outre l'ouverture dans le fond supérieur par laquelle l'aspirateur était rempli d'eau, il y a un robinet d'écoulement en bas avec une aiguille et un cadran divisé en degrés, permettant de régler le volume de l'eau qui s'écoule du tonneau. Grâce aux pinces à vis qui se trouvent sur les tuyaux de caoutchouc qui relient les flacons Erlenmeyer aux tubes de PETTENKOFER, l'air passe en petites bulles par les tubes, quand ils sont remplis d'eau de baryte (Perlen). De la sorte, l'acide carbonique passe lentement par les tubes de PETTEN-

(1) W. BIRKHOLZ : *Ueber den Einfluss der Temperatur und der Ernährung auf die Kohlensäure im Thierkörper*. Inaug. Diss., 1889.

KOFER, vient en contact sur un grand espace avec la solution de baryte et se transforme totalement en $BaCO_3$. Le flacon contrôle qui est aussi rempli d'une solution de baryte, est demeuré tout-à-fait limpide après l'expérience et nous montre que toute la quantité de l'acide carbonique a été absorbée par la solution de baryte. La quantité d'eau qui s'écoule du tonneau pendant l'expérience nous indique celle de la ventilation. Pour débarrasser l'air entrant dans l'appareil de CO_2, l'air atmosphérique pris au dehors par une ouverture dans un châssis est conduit préalablement par deux petits tubes de PETTENKOFER.

L'un de ces tubes est rempli d'une solution à 7 % de KOH qui absorbe l'acide carbonique de l'air; l'autre tube renferme $Ba(OH)_2$ et sert de contrôle; après l'expérience, la solution de $Ba(OH)_2$ est tout-à-fait limpide, ce qui nous montre que tout l'acide carbonique de l'air a été absorbé par KOH.

Connaissant la quantité de baryte précipitée, la durée de l'expérience et le poids de l'animal, il est facile de calculer la quantité d'acide carbonique expirée pendant une heure et pour un kgr. de poids de l'animal. La quantité de la ventilation était donnée par la différence de la hauteur du liquide dans le tonneau avant et après l'expérience.

COBAYE.

			Quantité de CO_2 éliminée pendant 1 heure pour 1 kgr. de poids.
Le 19	décembre,	le cobaye éliminait à l'état normal :	1.690 gr.
» 20	»	après une injection souscutanée de 0.25 de pyrog.	1.658 »
» 21	»	» » » » » 1.0 » »	1.161 »
» 22	»	(pas d'injection)	1.418 »

LAPIN.

Le 29	décembre,	le lapin A éliminait à l'état normal :	1.033 »
» 2	janvier,	» » » » » »	0.996 »
» 4	»	après une injection souscutanée de 1.5 de pyrog.	0.766 »
» 5	»	» » » » » 1.5 » »	0.612 »
Le 15	janvier,	le lapin B éliminait à l'état normal :	1.087 »
» 19	»	après administration de 0.5 de pyrogallol, per os	0.978 »
» 20	»	» » » 0.75 » » » » à deux reprises	0.846 »
» 22	»	(pas de pyrogallol)	0.697 »
» 24	»	» » »	0.624 »

PIGEON.

Le 31	janvier,	le pigeon C éliminait à l'état normal :	4.016 »
» 4	février,	après administration per os de 0.25 de pyrogallol	1.612 »
Le 1	février,	pigeon B, après administration de 0.25 de pyrog. (la veille, ce pigeon reçut 0.125 de pyrogallol)	0.918 »

		Quantité de CO_2 éliminée pendant 1 heure pour 1 kgr. de poids.
Le 1 février,	pigeon B, 3/4 d'heure après la première expérience	0.757 gr.
Le 5 février,	le pigeon D éliminait à l'état normal :	2.818 »
» 6 »	» » » » » » »	2.700 »
Le 8 février,	pigeon F, après injection de 0.16 de pyrogallol	1.415 »
Le 12 »	pigeon L, à l'état normal	3.695 »
» 13 »	après une injection de 0.16 de pyrogallol	1.925 »

GRENOUILLE.

Le 14 février,	grenouille A, à l'état normal :	0.388 »
» 16 »	après une injection de 0.06 de pyrogallol	0.333 »
» 17 »	(pas d'injection)	0 166 »
» 18 »	» »	0.218 »
» 19 »	» »	0.247 »
» 20 »	» »	0.297 »
» 21 »	» »	0.297 »
Le 21 »	grenouille K, à l'état normal :	0.217 »
» 23 »	après une injection de 0.06 de pyrogallol	0.144 »
» 24 »	(pas d'injection)	0.193 »

Le but de nos recherches était double : d'abord de poursuivre l'influence du pyrogallol sur l'élimination de l'acide carbonique, en deuxième lieu de vérifier, entre autres, les données d'autres auteurs concernant l'acide carbonique éliminé par des cobayes, des lapins, des oiseaux (pigeons) et des grenouilles à l'état normal.

La question de l'élimination de l'acide carbonique par des animaux présente un grand intérêt. A présent la physiologie considère les tissus (et c'est l'opinion dominante) et non le sang, comme le lieu principal de la consommation de l'oxygène et de la formation de CO_2.

Nous pouvons en conclure que, si la quantité de l'oxygène dans le sang est diminuée pour une cause quelconque, l'élimination de CO_2 diminuera aussi, parce que l'oxydation des substances s'accompagne d'une absorption d'O et que celui-ci fait défaut. Nous avons déjà dit que l'oxygène diminue dans le sang sous l'influence du pyrogallol (B. DANILEWSKY). Il en résulte que la production et l'élimination de CO_2 doit diminuer sous l'influence du pyrogallol. Dans le travail déjà mentionné de M. B. DANILEWSKY, cet auteur dit : « On peut admettre a priori que l'absorption de l'oxygène dans les poumons s'abaisse dans l'intoxication par le pyrogallol et que l'élimination de CO_2 diminue aussi à cause de la diminution probable de sa pression partielle dans le sang. » Cette opinion a priori concernant l'élimination de CO_2 est complètement prouvée par l'expérience.

Les principaux résultats de nos recherches peuvent être résumés comme suit :

1) Le pyrogallol abaisse la quantité de CO^2 éliminée, aussi bien chez les animaux à sang chaud que chez ceux à sang froid.

Les oiseaux (pigeons) présentent une diminution considérable de CO^2, comme le démontrent les expériences du tableau.

Ainsi, dans l'expérience n° 5, le cobaye A (19 décembre) élimine à l'état normal 1.690 gr. CO^2 par 1 heure et par kgr. de poids; le 21 déc., après avoir reçu sous la peau 1.0 de pyrogallol, l'élimination de CO^2 n'atteint que 1.161 gr.; c'est-à-dire 0.529 gr. (31.30 %) de moins; la température du corps s'abaissa de 5°C, elle mesurait 34°.6. Le lapin A, pesant 1570 gr., élimina à l'état normal 1.033 gr. de CO^2. Après une injection de 1.5 gr. de pyrogallol, il n'élimine que 0.766 gr. de CO^2, c'est-à-dire 0.267 gr. (de 25.84 %) de moins qu'à l'état normal; après l'injection, la température s'abaissa de 2°.2. Le lendemain, l'injection de 1.5 pyrogallol avant été répétée, l'élimination de CO^2 s'abaisse encore davantage et n'atteint que 0.612 gr. (soit une diminution de 39,88 %); après l'injection, la température s'abaisse de 3°.7 (mort). Les expériences ci-dessus nous montrent aussi combien l'élimination de CO^2 par les *oiseaux* est diminuée, quand le pyrogallol est injecté; le pigeon C éliminait à l'état normal 4.016 gr. de CO^2 par heure et par kgr. de poids; deux jours après, ce pigeon reçut per os 0.25 gr. de pyrogallol, après quoi la quantité de CO^2 diminua presque de deux tiers : elle était de 1.612 gr. (soit 59.86 % de moins que la normale).

Après une injection souscutanée de 0.16 gr. de pyrogallol au pigeon L, la quantité de CO^2 était 1.925 gr. (soit 47.90 % de moins que la normale; le même pigeon L éliminait la veille 3.695 gr. CO^2 (mort). Le pigeon B (vomissements, mort), qui avait reçu la veille de l'expérience per os 0.125 gr. de pyrogallol et 1 heure 28 min. avant l'expérience encore 0.25 gr., éliminait par heure et par kgr. de poids 0.918 gr. CO^2; 47 minutes après, on analysa pour la seconde fois la quantité de CO^2 éliminée, elle était de 0,757 gr., c'est-à-dire 2.326 gr. (70.33 %) de moins que la normale (la quantité moyenne pour les pigeons est, d'après nos observations, 3.307 gr. dans 1 heure pour 1 kgr. de poids). Les expériences sur les *grenouilles* nous montre un abaissement analogue de CO^2. Le lendemain, après l'injection souscutanée de 0.06 gr. de pyrogallol, la grenouille n'élimine que 0.166 gr. CO^2 par heure et par kgr. de poids, au lieu de 0.388 gr. à l'état normal (57.21 % de moins); dans les jours suivants la quantité de CO^2 s'élève un peu. Une autre grenouille (K), qui éliminait à

l'état normal 0.217 gr. de CO^2, après une injection souscutanée de 0.06 gr. de pyrogallol, élimine le lendemain *ceteris paribus* 0.144 gr. (de 33.54 % de moins que la normale) et le troisième jour, 0.193 gr. CO^2 (11.06 % de moins que la normale). — Mort.

2) Quant aux mouvements respiratoires des animaux à sang chaud, le pyrogallol agit sur eux d'une manière remarquable; dans les premières heures de l'action du pyrogallol, les respirations deviennent plus fréquentes et plus profondes, souvent on observe même des symptômes de dyspnée qui disparaissent ensuite; quand la température tombe et la somnolence s'établit, la respiration devient plus régulière et même ralentie. Les oiseaux ne respirent par minute que jusqu'à 18 fois. Dans l'expérience N° 25 la respiration du pigeon au commencement de l'expérience était accélérée et atteignait 120 par minute, et 40 à la fin de celle-ci (à l'état normal la fréquence de la respiration chez un pigeon est de 60 par minute).

3) La température des animaux à sang chaud s'abaisse très distinctement sous l'influence du pyrogallol; cet abaissement atteint souvent 5° C au dessous de la normale.

4) L'action du pyrogallol sur les animaux à *sang chaud* (les cobayes et les lapins) se traduit avant tout par l'augmentation de l'excitabilité générale. Si on injecte à un cobaye 1.0 gr. de pyrogallol sous la peau, l'excitabilité augmente notablement 15—30 minutes après : un tout petit coup sur la table cause des tressaillements forts chez l'animal, tandis qu'un léger souffle ou attouchement provoque déjà des mouvements cloniques. Après s'installe la parésie des extrémités postérieures : parfois on observe même une paralysie complète. Les yeux sont à demi fermés; l'animal tressaillit parfois. Les extrémités postérieures étant presque paralysées par les grandes doses, le cobaye fait des mouvements rotatoires et tombe souvent sur un des côtés. Une heure environ après l'injection d'un gramme de pyrogallol, on observe ce qui suit : une matité générale, une immobilité, les yeux sont à demi fermés, des soubresauts repétés, une dépression générale passant à la somnolence et, enfin, un état soporeux très marqué. La conscience est, à ce qu'il paraît, jusqu'à un certain degré intacte. La température, comme il est dit, s'abaisse fortement : de 39° elle tombe jusqu'à 34°6 (in recto); en touchant avec la main on sent que le corps est froid.

Les lapins réagissent un peu autrement que les cobayes. 1.0 gr. ne produit pas d'effet sensible. Après une injection souscutanée de 1.5, la respiration devient d'abord beaucoup plus fréquente, puis se ralentit, la température tombe, mais pas au même degré (de 2°.2 C); l'excitabilité

n'augmente pas aussi fortement que chez les cobayes : à un fort coup sur la table ou sur le cylindre de verre, le lapin répond par un petit tressaillement. Parfois le lapin empoisonné tressaillit. Ici nous remarquons, de même que chez les cobayes, une parésie, et à la suite de doses suffisamment grandes, une paralysie des extrémités postérieures.

5) Quant aux animaux à sang froid, le pyrogallol produit sur eux une hyperesthésie marquée de la peau, c'est-à-dire une augmentation de l'irritabilité réflexe et le trouble de la coordination des mouvements (voir plus haut). 10—15 minutes après une injection souscutanée de 0.06 gr. du pyrogallol, la grenouille devient inquiète; mise sur le dos, elle n'est pas à même de se retourner. Si l'on met une telle grenouille sur le dos, on voit apparaître des contractions clonico-fibrillaires dans les extrémités. L'excitabilité augmente beaucoup; la grenouille empoisonnée reste assise avec les yeux à demi fermés; un coup sur la table fait ouvrir largement les yeux et tressaillir, les extrémités postérieures se contractant surtout; les excitations mécaniques faibles provoquent des contractions répetées, principalement des extrémités. La peau a une teinte brun jaunâtre le lendemain de l'injection; après quelques jours environ cette teinte disparaît.

6) Après injection intravasculaire du pyrogallol, le sang des animaux à sang chaud contient souvent de la méthomoglobine, mais ce n'est pas toujours le cas, ce qui dépend, fort probablement, de la quantité de pyrogallol injectée et peut-être aussi du degré de l'alcalinité du sang.

7) Nos recherches sur la quantité de CO_2 éliminée par divers animaux à l'état *normal* (et déterminée à l'aide de l'appareil signalé plus haut) ont donné comme chiffres moyens par heure et par kilogramme d'animal :

Cobaye	1.463 gr. de CO_2
Lapin	1.036 » »
Pigeon(1)	3.307 » »
Grenouille	0.302 » »

Kharkoff, avril 1899.

(1) CH. RICHET a trouvé que les pigeons éliminent par 1 heure et par kilogramme de poids 3.360 gr. de CO_2.

Travaux du laboratoire de pharmacodynamie et de thérapie de l'Université de Gand.

17. Pouvoirs toxique et antitoxique du sang après injection intraveineuse de venin, toxine ou antitoxine.

PAR

O. DECROLY ET I. RONSSE.

Dans une note parue au commencement de 1897, DECROLY (1) publia le résultat de recherches sur la persistance de la toxine diphtérique dans le sang. Dans les expériences qu'il avait instituées, il injectait dans la veine marginale auriculaire d'un lapin la toxine à des doses toujours plusieurs fois mortelles et transfusait ensuite au bout d'un temps variable le sang de l'animal injecté à un autre lapin. Il observait ensuite si une intoxication spécifique se déclarait chez le second lapin et en concluait à la toxicité ou à l'inocuité du sang du premier et par conséquent à la persistance ou à la disparition du poison y injecté. L'auteur arriva aux conclusions suivantes :

1° La toxine diphtérique en injection intraveineuse disparaît lentement mais totalement du courant circulatoire, la rapidité de cette disparition étant proportionnelle à la quantité administrée.

2° On ne peut, à quelque moment que ce soit, déterminer une intoxication immédiate avec le sang d'un animal empoisonné par la toxine diphtérique ; il est par conséquent difficile d'admettre qu'un poison nouveau se soit formé *dans le sang* aux dépens de la toxine ou que les cellules de l'organisme déversent *dans le sang*, en quantité sensible, un poison quelconque auquel on puisse attribuer les symptômes morbides caractéristiques de l'empoisonnement diphtérique.

Avant et depuis la publication de ce travail, plusieurs auteurs ont émis des avis divers au sujet du sort des toxines après leur pénétration dans l'organisme. Indiquons les brièvement :

Déjà en 1890, IMMERWAHR (2) signalait qu'il avait retrouvé la toxine tétanique dans le sang ainsi que dans le foie, la rate, les reins et le cerveau d'animaux ayant succombé à l'intoxication tétanique.

D'après BRUSCHETTINI (3), par contre, elle ne se retrouverait que dans le sang, le rein et l'urine, et non dans le foie et les capsules surrénales.

ÇAMARA PESTANA (4) la signale dans le sang, les muscles, le foie, les poumons, la rate et les reins de cobayes intoxiqués, tandis que l'urine et la moelle épinière n'en contiennent pas.

Dans plusieurs de ses travaux, BEHRING (5) constate la toxicité du sang des animaux empoisonnés et ajoute que cette toxicité s'accroît même avec la réceptivité.

CATTERINA (6), NISSEN (7), KARTULIS (8) auraient réussi à provoquer des symptômes d'empoisonnement avec du sang d'animaux ou d'individus morts de tétanos artificiel ou spontané.

De même d'après ASAKAWA (9), la toxine tétanique persiste pendant 5—6 jours dans le sang du poulet.

COURMONT et DOYON (10) affirment d'autre part, que chez la grenouille, cette toxine se retrouve en plus grande quantité dans le sang que dans les organes et en disparaît en dernier lieu : elle persiste intacte pendant plusieurs mois chez la grenouille froide ayant reçu une dose 5—6 fois mortelle; disparaît vers le 30e jour si on n'a injecté qu'une dose simplement mortelle et entre le 11e et le 20e jour si la dose est inférieure à la dose simplement mortelle. Même chez la grenouille chauffée, il existe de la toxine dans le sang au moment où éclatent les contractures, mais elle disparaît toujours au bout de quelques jours, etc., etc.

Reprenant les recherches de COURMONT et DOYON, BLUMENTHAL (11) constate également la persistance de la toxine tétanique dans le sang des animaux injectés (cobayes et lapins).

QUADU (12), d'autre part, affirme qu'en injectant sous la peau une dose de culture filtrée exactement nécessaire pour produire le tétanos, on ne retrouve dans le sang aucune trace du poison tétanique; si l'on introduit, par contre, une dose 6 fois mortelle dans la veine jugulaire, la toxine s'y retrouve pendant longtemps sans être éliminée ni transformée.

S'appuyant sur l'effet curatif variable de l'antitétanine ou du sérum antidiphtérique d'après l'intervalle qui sépare leur injection de celle de la tétanine ou de la toxine diphtérique, DÖNITZ (13) conclut que la fixation

de la toxine par les tissus s'effectue très rapidement et en très grande quantité au début; après 4—8 minutes la dose simplement mortelle de tétanine est déjà fixée lorsqu'on injecte des quantités 12 fois mortelles.

La toxine diphtérique, d'après BOMSTEIN (14) disparaîtrait elle aussi du sang avec une rapidité relativement grande; il le démontre en injectant de fortes quantités (doses 5 fois mortelles) à des lapins, auxquels, au bout d'un temps variable, il prend du sang dont il détermine la toxicité sur le cobaye. De plus, la toxine ne se retrouverait en quantité notable dans aucun organe; d'où il conclut à une transformation chimique.

Comme on le voit, les conclusions au sujet de la teneur du sang en toxine sont contradictoires; ce qui s'explique puisque l'on a expérimenté dans des conditions variables, avec des toxines, des doses et des animaux différents. On comprend très facilement en effet que dans le cas d'une infection tétanique spontanée chez l'homme, le sang renferme de la toxine au moment de la mort, même lorsque celle-ci est tardive, car l'agent infectieux, cantonné en permanence dans un endroit du corps, continue à y déverser de la toxine; de là les résultats de BLUMENTHAL entre autres. On conçoit aussi, comme les expériences de DECROLY le démontrent, que, lorsqu'on injecte des doses notablement supérieures à la dose simplement mortelle, il puisse au moment de l'apparition des symptômes, ou lorsque l'animal succombe, y avoir encore du poison dans le sang, bien qu'une absorption intense ait eu lieu. De même on n'ignore pas quelles différences se présentent dans la façon dont se comportent les animaux d'espèces distinctes à l'égard des mêmes toxines : les résultats de COURMONT et DOYON et d'ASAKAWA en sont des preuves nouvelles. Ajoutons encore que, d'après nous, la méthode habituellement employée par la plupart des auteurs, à savoir l'extraction du sang avec ou sans séparation du sérum et son injection à des animaux d'espèces différentes est défectueuse à plus d'un titre. A ce point de vue, notre méthode d'expérimentation, que nous exposerons plus loin en détails, nous semble beaucoup mieux appropriée; c'est pourquoi nous nous en sommes servis à l'exclusion de toute autre.

En ce qui concerne la toxicité du sang et des extraits d'organes des animaux en plein empoisonnement sous l'influence des toxines, les divers expérimentateurs qui s'en sont occupés sont également arrivés à des résultats discordants :

A la suite de COURMONT et DOYON (15), les défenseurs de la toxine-ferment, BABÈS et PUSCARIU (16), BUSCHKE et OERGEL (17), BRUNNER (18) ont retrouvé dans le sang ou les organes d'animaux empoisonnés par la

toxine tétanique une substance capable d'amener des symptômes immédiats et caractéristiques de l'empoisonnement.

De même, LANDAU (19), d'accord avec EHRLICH sur la fixation de la tétanine par le tissu nerveux, constate que les propriétés présentées par le sang des animaux intoxiqués varient sensiblement avec la durée de séjour de la toxine au sein de l'organisme.

Mais d'autres auteurs assez nombreux n'ont pu reproduire les expériences de COURMONT et DOYON : Ainsi BRUNNER (20) n'a pu obtenir une substance tétanisante à action immédiate avec des extraits musculaires d'animaux en tétanos.

DECROLY (1) n'a pas observé non plus les résultats des savants Lyonnais avec la toxine diphtérique. BRUNNER et USCHINSKY (21) injectant du sang d'animaux intoxiqués à d'autres normaux, ont régulièrement observé une période d'incubation. Pour DZIERGOWSKY et ONUFROWICZ (22) la toxine ne subit pas de modification lorsqu'on lui fait traverser les différents organes au moyen de circulations artificielles.

BLUMENTHAL (23) constate parfaitement qu'après un laps de temps qui dépasse 12 heures, il existe chez le lapin en lieu et place de la toxine primitive, des poisons pouvant provoquer chez la souris du coma, des crampes cloniques et des paraplégies, mais ce n'est généralement pas du tétanos vrai ; de plus au début du tétanos lui-même le lapin ne renferme plus aucun poison. Il admet la formation d'un poison nouveau, mais ce poison est uniquement toxique pour l'animal dans l'organisme duquel il s'est formé. ASAKAWA (9), comme BRUNNER et USCHINSKY, a toujours observé après l'injection du sang d'animaux intoxiqués à des animaux normaux une période d'incubation; il a essayé d'empoisonner des poulets, immuns naturellement, avec du sang d'animaux présentant des symptômes d'intoxication et n'est pas parvenu à provoquer chez eux les troubles caractéristiques du tétanos. L'immunité naturelle des poulets ne peut pour lui être due à l'absence du processus fermentatif admis par COURMONT et DOYON.

Les résultats de BLUMENTHAL, qui ne sont pas en contradiction complète avec ceux de COURMONT et DOYON sont cependant infirmés par BRUNNER (24), lequel ne constate pas non plus au moment de l'existence des symptômes apparents, de toxicité du sang chez les animaux intoxiqués par la tétanine, la toxine diphtérique, la ricine ou l'abrine. Cet auteur n'est donc pas non plus partisan de la théorie de la toxine-ferment et avec CHARRIN (25), FERMI (26), CELLI, PERNOSSI (27), BRIEGER et FRAENKEL (28), BEHRING et d'autres il y oppose : 1° L'existence de produits non microbiens

qui n'agissent sur l'organisme qu'au bout d'un temps plus ou moins long : tels la colchicine, les glucosides, l'iodure de potassium, l'iodate de potassium, les sels de cuivre, d'étain, etc.

2° L'existence de toxines agissant instantanément : telles, la toxine du choléra, du charbon, etc.

3° L'apparition au cours de la période latente déjà, de troubles intimes dans l'organisme ne se manifestant pas encore d'une manière éclatante à l'extérieur, mais qu'on peut déceler par les méthodes délicates d'études des fonctions animales : KALININ (29), DECROLY (30), CHARRIN (31) et BRUNNER lui-même ont fait des constatations dans ce sens.

4° La non toxicité habituelle des ferments et l'absence de propriétés fermentatives in vitro, en ce qui concerne les toxines.

D'après toutes ces données, il semble probable que les animaux en pleine intoxication tétanique ou diphtérique ne renferment pas de poison à action immédiate. Les résultats obtenus par l'un de nous en transfusant le sang d'animaux intoxiqués par la toxine diphtérique à des animaux normaux peuvent être considérés comme définitivement acquis. Nous avons cependant cru bon de reprendre des expériences semblables avec le venin et la tétanine, afin de nous assurer si ces poisons placés dans les mêmes conditions expérimentales se comportent comme la toxine diphtérique.

Le présent travail comprend quatre groupes distincts d'expériences, répondant aux questions suivantes :

1° Peut-on sauver un animal intoxiqué par voie intraveineuse au moyen de toxines ou de venin, en remplaçant son sang par du sang frais ?

2° Peut-on avec le sang d'un animal, auquel on a injecté la dose simplement mortelle de toxines ou de venin intoxiquer un autre animal frais ?

3° Existe-t-il dans le sang de l'animal, au moment où s'établissent les symptômes apparents, une substance dérivant ou non du toxique introduit, capable de provoquer d'emblée une intoxication semblable chez un animal frais ?

4° Pendant combien de temps les antitoxines et en particulier l'antitoxine diphtérique, données en injection intraveineuse, persistent-elles dans le sang ?

CHAPITRE I.

Afin de déterminer si l'on peut sauver un animal ayant reçu par voie intraveineuse une dose mortelle de toxine ou de venin, en remplaçant

son sang par du sang normal, nous avons procédé de la façon suivante :

Technique. — Un petit lapin de 900—1500 gr. reçoit dans la veine marginale de l'oreille la dose de poison exactement mortelle, déterminée par des expériences préalables; puis, après des intervalles de temps variables, on soustrait le sang à ce petit animal et on le remplace par celui d'un grand de 2500 à 3000 gr.

A cet effet la carotide de ce dernier est reliée à la jugulaire du petit, par un raccord en caoutchouc, dans lequel se trouve interposé un tube en T, en communication avec une burette graduée, renfermant de la solution physiologique tiède.

D'autre part, on introduit une canule dans la carotide du petit lapin. Quant à la transfusion elle-même, elle comprend trois temps principaux, qui se succèdent comme suit :

a) Soustraction de sang au petit lapin jusqu'à l'apparition de convulsions;

b) Infusion à ce lapin d'une quantité correspondante de liquide physiologique; puis, après quelques instants, soustraction d'une nouvelle quantité du mélange de sang et de liquide physiologique, jusqu'à réapparition de convulsions (1);

c) Transfusion immédiate d'un volume correspondant de sang du grand lapin au petit; soustraction nouvelle, suivie d'une 2e transfusion et ainsi de suite.

De cette manière on enlève d'abord au petit animal la plus grande quantité de sang comme tel (temps *a*), ensuite on lave autant que possible son appareil circulatoire par la solution physiologique (temps *b*), enfin on remplace successivement le sang dilué par du sang absolument normal, avec lequel on poursuit le lavage de ses vaisseaux (temps *c*). On remplace ainsi, autant que possible, le sang du petit lapin par celui du grand; par conséquent on doit enlever au premier la majeure partie des toxines qui peuvent encore y circuler et prévenir l'action que le sang toxifère pourrait exercer.

Cette série de manipulations dure en moyenne de 5—10 minutes et nous permet de soustraire au petit lapin les 3/4 de la quantité totale de son sang.

Dans presque toutes nos expériences nous avons injecté la dose exactement mortelle. Les recherches de DECROLY ayant démontré que les

(1) Dans un assez grand nombre d'expériences, nous avons supprimé le temps *b* afin de nous assurer que le liquide physiologique n'exerce aucune influence dans l'intoxication.

toxines disparaissent d'autant plus lentement du sang que la concentration en toxine diminue dans ce liquide, il devenait très intéressant de déterminer avec quelle rapidité disparaît la dose simplement mortelle, pour aller imprégner les tissus. D'autre part, nous soustrayons en moyenne au moins les 3/4 de la totalité du sang, par conséquent une fraction correspondante de toxine, pour autant que celle-ci s'y trouve encore; et, puisque nous remplaçons cette perte sanguine par une quantité plus ou moins égale de sang de même espèce, nous rétablissons d'une manière presque absolue la constitution normale du sang de l'animal injecté; si celui-ci meurt, ce sera donc bien par la toxine qui a disparu du sang et pénétré dans les tissus.

A. Venin.

Nous devons le venin que nous avons employé, à l'extrême obligeance de M. le docteur CALMETTE, le savant directeur de l'Institut Pasteur à Lille; nous nous permettons de le remercier ici tout particulièrement pour son amabilité.

Conformément à ses indications, nous dissolvons 0,5 gr. de venin sec de Cobra dans 50 c.c. d'eau distillée; nous chauffons à 75° pendant une demie heure; puis, après avoir filtré sur papier mouillé stérile, nous répartissons le liquide dans des flacons conservés à l'abri de la lumière.

Avec une première solution ainsi obtenue, nous avons institué une série d'expériences au mois d'avril 1898 et avec une nouvelle solution une seconde série au mois de septembre 1898. Donnons d'abord les protocoles de ces deux séries d'expériences, résumées ensuite dans les tableaux I et II :

PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES (1).

I.

19 avril 1898.

Poids du lapin transfusé avant l'injection :	1435 gr.
» » » » après la transfusion :	1450 gr.
» » » transfuseur avant la transfusion :	2295 gr.
» » » » après » »	2225 gr.

Quantité de venin injectée : 1/20 c.c. de la solution par kilogramme.

Injection :	10 h. 39′
1e saignée :	10 h. 40′
Transfusion :	10 h. 42′
2e saignée :	10 h. 49′
Fin de l'opération :	10 h. 50′

(1) Dans les diverses séries d'expériences, nous donnons les protocoles non d'après l'ordre chronologique, mais d'après l'intervalle qui sépare les injections et les saignées.

Quantité de sang soustraite : 57 c.c.

A 15 h. 30′, le transfusé présente des symptômes d'empoisonnement ; le lendemain il est complètement remis.

Témoin : 1290 gr., reçoit 1/20 c.c. par kilogramme, à 10 h. 40′ ; il meurt intoxiqué à 11 h. 30′.

II.

19 avril 1898.

Poids du lapin transfusé avant l'injection :	1252 gr.
» » » » après la transfusion :	1295 gr.
» » » transfuseur avant la transfusion :	2120 gr.
» » » » après » »	2047 gr.

Quantité de venin injectée : 1/20 c.c. par kilogramme.

Injection :	12 h. 20′.
Saignées successives à :	12 h. 21′ ; 12 h. 24′ ; 12 h. 30′.
Injection de liquide physiologique :	12 h. 22′.
Transfusion :	12 h. 25′.
Fin de l'opération :	12 h. 30′ 30″.

Quantité de sang soustraite : 74 c.c.

Quantité de liquide physiologique employée : 33 c.c.

Le transfusé est très malade vers 16 heures, il se remet ensuite et est complètement rétabli le lendemain.

III.

19 avril 1898.

Poids du lapin transfusé avant l'injection :	1554 gr.
» » » » après la transfusion :	1615 gr.
» » » transfuseur avant la transfusion :	2557 gr.
» » » » après » »	2440 gr.

Quantité de venin injectée : 1/20 c.c. par kilogramme.

Injection :	11 h. 34′.
Saignées successives à :	11 h. 41′ ; 11 h. 44′ ; 11 h. 53′.
Injection de liquide physiologique :	11 h 42′ 30″.
Transfusion :	11 h. 45′ 30″.
Fin de l'opération :	11 h. 54′.

Quantité de sang soustraite : 98 c.c.

Quantité de liquide physiologique employée : 42 c.c.

Le transfusé est très malade après l'opération ; il se remet vers 12 h. 30′ ; le lendemain il semble complètement guéri.

Témoin : 1076 gr., reçoit 1/20 c.c. par kilogramme, à 11 h. 36′. Symptômes d'empoisonnement manifestes à 12 heures, mourant à 12 h. 45′. 2 c.c. d'antivenin le sauvent encore.

IV.

20 avril 1898.

Poids du lapin transfusé avant l'injection :	1220 gr.
» » » » après la transfusion :	1275 gr.
» » » transfuseur avant la transfusion :	2400 gr.
» » » » après » »	2286 gr.

Quantité de venin injectée : 1/20 c c. par kilogramme.

Injection :	18 h. 37'.
Saignées successives à :	18 h. 47'; 18 h. 52'; 18 h. 59'.
Injection de liquide physiologique à :	18 h. 50'.
Transfusion :	18 h. 53'.
Fin de l'opération :	18 h. 58'.
Quantité de sang soustraite :	40, 27 et 36 c.c.
Quantité de liquide physiologique employée :	45 c.c.

Le transfusé, après avoir présenté des symptômes graves d'intoxication, se remet complètement.

Témoin : 1715 gr., reçoit à 18 h. 44' 1/20 c.c. par kilogramme; il meurt intoxiqué à 19 h. 45'.

V.

20 avril 1898.

Poids du lapin transfusé avant l'injection :	1360 gr.
» » » » après la transfusion :	1365 gr.
» » » transfuseur avant la transfusion :	2320 gr.
» » » » après » »	2220 gr.

Quantité de venin injectée : 1/20 c.c. par kilogramme.

Injection :	18 h. 10' 30''.
Saignées successives à :	18 h. 20'; 18 h. 23'; 18 h. 29'.
Injection de liquide physiologique à	18 h. 21'; 18 h. 27'.
Transfusion :	18 h. 21' 30''.
Fin de l'opération :	18 h. 29' 30''.
Quantité de sang soustraite :	104 c.c.
Quantité de liquide physiologique employée :	42 c.c.

Le transfusé devient très malade après l'opération; il meurt intoxiqué à 20 h. 30'.

VI.

25 avril 1898.

Poids du lapin transfusé avant l'injection :	1360 gr.
» » » » après la transfusion :	1390 gr.
» » » transfuseur avant la transfusion :	2110 gr.
» » » » après » »	2030 gr.

Quantité de venin injectée : 1/20 c.c. par kilogramme.

Injection :	11 h. 21'.
Saignées successives à :	11 h. 31'; 11 h. 34'; 11 h. 36' 30''.
Injection de liquide physiologique à :	11 h. 32' 30''.
Transfusion :	11 h. 35'.
Fin de l'opération :	11 h. 37'.
Quantité de sang soustraite :	75 c.c.
Quantité de liquide physiologique employée :	40 c.c.

Le transfusé présente bientôt après l'opération des symptômes d'empoisonnement et meurt vers 12 h. 45'.

Témoin : 1390 gr., reçoit 1/20 c.c. par kilogramme à 11 h. 40' et meurt intoxiqué à 12 h. 40'.

VII.

20 avril 1898.

Poids du lapin transfusé avant l'injection :	1463 gr.
» » » » après la transfusion :	1485 gr.
» » » transfuseur avant la transfusion :	2380 gr.
» » » » après » »	2285 gr.

Quantité de venin injectée : 1/20 c.c. par kilogramme.

Injection :	11 h. 32′.
Saignées successives à :	11 h. 47′; 11 h. 54′.
Transfusion à :	11 h. 49′.
Fin de l'opération :	11 h. 55′.

Quantité de sang soustraite : 66 c.c.

Le transfusé est malade vers 12 h. 40′ et meurt intoxiqué vers 14 h.

Témoin : 1205 gr., reçoit 1/20 c.c. par kilogramme à 11 h. 40′; il est malade à 12 h. et meurt à 12 h. 20′.

SECONDE SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

I.

3 septembre 1898.

Poids du petit lapin avant l'injection :	1162 gr.
» » » » après la transfusion :	1170 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :	3130 gr.
» » » » après » »	3014 gr.

Quantité de venin injectée : 1/20 c.c. par kilogramme.

Injection :	11 h. 32′ 10″
1e saignée :	11 h. 32′ 50″
1e transfusion :	11 h. 34′ 10″
2e saignée	11 h. 35′ 18″
2e transfusion :	11 h. 36′
3e saignée	11 h. 40′ 10″
Fin de l'opération :	11 h. 41′

Saignées successives de 36, 38, 26 c.c.

Le transfusé survit; il ne paraît pas avoir été malade.

Témoin : 920 gr., injection de 1/20 c.c. par kilogr. à 11 h. 55′; il meurt par intoxication entre 14 et 15 heures.

II.

5 septembre 1898.

Poids du petit lapin avant l'injection :	1143 gr.
» » » » après la transfusion :	1145 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :	2042 gr.
» » » » après » »	2318 gr.

Quantité de venin injectée : 1/20 c.c. par kilogramme.

Injection :	18 h. 3'.
1e saignée :	18 h. 5'.
1e transfusion :	18 h. 6'.
2e saignée :	18 h. 6' 30".
2e transfusion :	18 h. 7'.
3e saignée	18 h. 8'.
3e transfusion	18 h. 9'.
Fin de l'opération	18 h. 12'.

Saignées successives de : 30, 26, 20 c.c.

Le transfusé survit sans présenter de symptômes manifestes d'empoisonnement.

Témoin : 1523 gr., injection de 1/20 c.c. par kilogramme à 18 h. 20'; il meurt intoxiqué après quelques heures.

III.

5 septembre 1898.

Poids du petit lapin avant l'injection :	1265 gr.
» » » » après la transfusion :	1280 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :	2621 gr.
» » » » après » »	2515 gr.

Quantité de venin injectée : 1/20 c.c. par kilogramme.

Injection :	18 h. 42'.
1e saignée :	18 h. 46'.
1e transfusion :	18 h. 47'.
2e saignée :	18 h. 48'.
2e transfusion :	18 h. 48' 30".
3e saignée :	18 h. 57' 30".
Fin de l'opération :	18 h. 58'.

Saignées successives de 33, 34, 20 c.c.

Le transfusé survit; il semble avoir été malade pendant un certain temps.

IV.

6 septembre 1898.

Poids du petit lapin avant l'injection :	1125 gr.
» » » » après la transfusion :	1150 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :	2560 gr.
» » » » après » »	2438 gr.

Quantité de venin injectée : 1/20 c.c. par kilogramme.

Injection :	10 h. 57'.
1e saignée :	11 h. 4'.
1e transfusion :	11 h. 5'.
2e saignée :	11 h. 6'.
2e transfusion :	11 h. 7'.
3e saignée :	11 h. 12' 30".
Fin de l'opération :	11 h. 13'.

Saignées successives de 30, 45, 15 c.c.

Le transfusé survit; il a présenté quelques symptômes d'empoisonnement.

V.

7 septembre 1898.

Poids du petit lapin avant l'injection :	1520 gr.
» » » » après la transfusion :	1505 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :	2800 gr.
» » » » après » »	2710 gr.

Quantité de venin injectée : 1/20 c.c. par kilogramme.

Injection :	10 h. 47′.
1° saignée :	11 h.
1e transfusion :	11 h. 1′ 30″.
2e saignée :	11 h. 3′.
2e transfusion :	11 h. 4′.
3e saignée :	11 h. 10′ 15″.
Fin de l'opération :	11 h. 11′.

Saignées successives de 46, 29, 15 c.c.

Le transfusé présente pendant des heures de graves symptômes d'intoxication ; il se remet vers le soir.

Témoin : 1475 gr., injection de 1/20 c.c. par kilogramme, à 10 h. 50′; après avoir présenté de graves symptômes d'empoisonnement, il se remet vers le soir.

VI.

10 septembre 1898.

Poids du petit lapin avant l'injection :	1490 gr.
» » » » après la transfusion :	1490 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :	2820 gr.
» » » » après » »	2715 gr.

Quantité de venin injectée : 1/10 c.c. par kilogramme.

Injection :	10 h. 47′ 15″.
1e saignée :	10 h. 52′ 15″.
1e transfusion :	10 h. 58′.
2e saignée :	11 h.
2e transfusion :	11 h. 1′.
Fin de l'opération :	11 h. 5′.

Saignées successives de 55 et 47 c.c.

Le tranfusé survit sans avoir présenté des symptômes inquiétants d'empoisonnement.

Témoin : 1653 gr., injection de 1/20 c.c. par kilogramme, à 11 h. 10′; il meurt intoxiqué à 12 h. 25′.

VII.

19 septembre 1898.

Poids du petit lapin avant l'injection :	1315 gr.
» » » » après la transfusion :	1310 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :	2650 gr.
» » » » après » »	2527 gr.

Quantité de venin injectée : 1/10 c.c. par kilogramme.

Injection : 9 h. 42'.
1e saignée : 9 h. 49'.
1e transfusion : 9 h. 50'.
2e saignée : 9 h. 51'.
2e transfusion : 9 h. 51' 30''.
3e saignée : 9 h. 57'.
Fin de l'opération : 9 h. 57' 30''.

Saignées successives de 40, 38, 34 c.c.

Mort à 11 h. 55', dans les symptômes de l'intoxication par le venin.

VIII.

13 septembre 1898.

Poids du petit lapin avant l'injection : 933 gr.
» » » » après la transfusion : 930 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion : 2750 gr.
» » » » après » » 2643 gr.

Quantité de venin injectée : 1/10 c.c. par kilogramme.

Injection : 10 h. 31'.
1e saignée : 10 h. 41'.
1e transfusion : 10 h. 42'.
2e saignée : 10 h. 43'.
2e transfusion : 10 h. 43' 30''.
3e saignée : 10 h. 48' 15''.
Fin de l'opération : 10 h. 49'.

Saignées successives de 25, 45, 36 c.c.

Le transfusé meurt avec les symptômes d'empoisonnement à 12 h. 23'.

Témoin : 890 gr., injection de 1/20 c.c. par kilogramme, à 10 h. 37'; il meurt à 14 heures.

TABLEAU I. — *Venin.*

Nos des expériences	POIDS du petit lapin avant et après l'opération	POIDS du grand lapin avant et après l'opération	Quantité de venin injectée p'kgr. en c.c.	Interv. de temps entre l'injection et la 1e saignée	Durée de survie	Nos des témoins	Poids	Quantité de venin injectée p'kgr. en c.c.	Durée de survie
I.	1435 1450	2295 2225	1/20	1 min.	— après quelq. symptômes	I.	1290	1/20	+ après 1 h.
II.	1252 1295	2120 2047	»	»	— après sympt. inquiétants				
III.	1554 1615	2557 2440	»	7 »	— après quelq. sympt. inquiét.	II.	1076	»	+ après 1 1/4 h. (Voir texte).
IV	1220 1275	2400 2280	»	10 »	— après sympt. inquiétants	III.	1715	»	+ après 1 h.
V.	1360 1365	2320 2220	»	10 »	+ après 2 h.				
VI.	1360 1390	2110 2030	»	10 »	+ après 1 1/4 h.	IV.	1340	»	+ après 1 h.
VII.	1463 1485	2380 2285	»	15 »	+ après 2 h.	V.	1205	»	+ après 40 m.

TABLEAU II. — *Venin.*

Nos des expériences	Poids du petit lapin avant et après l'opération	Poids du grand lapin avant et après l'opération	Quantité de venin injectée p' kgr. en c.c.	Intervalle de temps entre l'injection et la 1e saignée	Durée de survie	Nos des témoins	Poids	Quantité de venin injectée p' kgr. en c.c.	Durée de survie
I.	1162 1170	3130 3014	1/20	40 sec.	— ne paraît pas avoir été malade	I.	920	1/20	+ après 2 à 3h.
II.	1143 1145	2402 2318	»	2 min.	— ne paraît pas avoir été malade	II.	1523	»	+ après quelques heures.
III.	1265 1280	2621 2515	»	4 »	— quelques symptômes (?)				
IV.	1125 1150	2560 2438	»	7 »	— quelques symptômes				
V.	1520 1505	2800 2710	»	13 »	— présente pendt plusieurs heures de graves sympt. d'intoxication	III.	1475	»	(Voir expér. V, p. 222.)
VI.	1490 1490	2820 2715	1/10	5 »	— pas ou peu de symptômes	IV.	1653	»	+ après 1 h. 15'.
VII.	1315 1310	2650 2527	»	7 »	+ après 2 h. 13 min.				
VIII.	933 936	2750 2643	»	10 »	+ après 1 h. 52 min.	V.	890	»	+ après 3 h. 30'.

Conclusions. — On peut sauver un animal qui a reçu en injection intraveineuse une dose simplement mortelle, pourvu que l'on commence la soustraction sanguine moins de 10 minutes après l'injection (expér. I—III, tableau I et I—IV, tableau II). A partir de la dixième minute la mort survient généralement. En d'autres termes, après 10 minutes la totalité de la dose a disparu du sang et a passé dans les tissus, à moins que la transfusion n'ait eu pour effet d'augmenter la sensibilité de l'animal vis-à-vis du venin, ce qui n'est pas le cas comme nous le démontrerons plus loin.

Comme on pouvait s'y attendre, la pénétration dans les tissus d'une dose mortelle se fait d'autant plus rapidement que l'on injecte une dose plus grande, deux fois mortelle par exemple; c'est ce que démontrent les expériences VI—VIII du tableau II. Après 5 minutes, l'absorption intracellulaire de la dose mortelle n'est pas encore faite mais elle l'est après 7 minutes.

Lorsque la soustraction se pratique dès la première minute après l'injection, l'animal ne présente presque aucun symptôme d'intoxication. Au fur et à mesure que l'on retarde cette opération, l'animal présente des

symptômes de plus en plus graves et succombe si l'on dépasse les chiffres de temps indiqués plus haut.

En résumé, le venin, injecté dans le sang à dose simplement mortelle, en a disparu complètement en 10 minutes.

B. Tétanine.

Voyons maintenant ce qui se passe pour la tétanine, lorsque nous opérons avec elle comme nous l'avons fait pour le venin.

Disons d'abord que la tétanine que nous avons utilisée nous a été fournie gracieusement par les professeurs Brieger et Ehrlich de Berlin ; nous nous faisons également un devoir de les en remercier ici.

Deux séries d'expériences faites d'abord avec une tétanine peu soluble nous ayant donné des résultats contradictoires, nous avons repris nos recherches avec une nouvelle tétanine, soluble cette fois, et d'un dosage plus sûr.

Nous donnons d'abord les protocoles et ensuite le tableau de 5 expériences faites dans les mêmes conditions que celles rapportées pour le venin.

I.

19 avril 1899.

Poids du lapin transfusé avant l'injection :	1380 gr.
» » » » après la transfusion :	1370 gr.
» » » transfuseur avant la transfusion :	2490 gr.
» » » » après » »	2400 gr.

Quantité de tétanine injectée : 0,3 centigr. par kilogramme.

Injection :	17 h. 12'. (Partiellement hypodermique.)
1^{e} saignée :	17 h. 12' 20''.
1^{e} transfusion :	17 h. 14'.
2^{e} saignée :	17 h. 14' 30''.
2^{e} transfusion :	17 h. 14' 50''.
3^{e} saignée :	17 h. 16'.
3^{e} transfusion :	17 h. 17'.
Fin de la 3^{e} transfusion :	17 h. 18'.

Quantités de sang successivement extraites : 35, 30 et 26 c.c.

Le petit lapin meurt dans l'intoxication tétanique le 23 dans la journée.

Témoin : 1337 gr., reçoit à 17 h. 20' 0,3 centigr. par kilogramme ; il meurt le 24 dans la journée dans l'intoxication tétanique.

II.

12 avril 1899.

Poids du lapin transfusé avant l'injection :	1432 gr.
» » » » après la transfusion :	1430 gr.
» » » transfuseur avant la transfusion :	3210 gr.
» » » » après » »	3110 gr.

Quantité de tétanine injectée : 0,3 centigr. par kilogramme.

Injection :	17 h. 22′ 30″.
1e saignée :	17 h. 23′.
1e transfusion :	17 h. 24′.
2e saignée :	17 h. 27′.
2e transfusion :	17 h. 28′.
3e saignée :	17 h. 29′.
3e transfusion :	17 h. 29′ 30″.
Fin de l'opération :	17 h. 31′.

Quantités de sang successivement extraites : 38, 24 et 38 c.c.

Le petit lapin meurt le 23 dans le tétanos.

III.

13 avril 1899.

Poids du lapin transfusé avant l'injection :	1435 gr.
» » » » après la transfusion :	1423 gr.
» » » transfuseur avant la transfusion :	2960 gr.
» » » » après » »	2800 gr. + une grande quantité d'urine.

Quantité de tétanine injectée : 0,3 centigr. par kilogramme.

Injection :	17 h. 17′ 15″.
1e saignée :	17 h. 17′ 45″.
1e transfusion :	17 h. 18′ 30″.
2e saignée :	17 h. 19′.
2e transfusion :	17 h. 20′.
3e saignée :	17 h. 26′.
Fin de l'opération :	17 h. 27′.

Quantités de sang successivement extraites : 40, 34 et 12 c.c.

Le petit lapin, après avoir présenté une raideur peu accusée pendant plusieurs jours, se remet complètement.

Témoins 1772 gr., reçoit à 17 h. 30′, 0,3 centigr. par kilogramme; il meurt dans le tétanos dans la nuit du 18 au 19 avril.

IV.

18 avril 1899.

Poids du lapin transfusé avant l'injection :	1085 gr.
» » » » après la transfusion :	1088 gr.
» » » transfuseur avant la transfusion :	2275 gr.
» » » » après » »	2192 gr.

Quantité de tétanine injectée : 0,3 centigr. par kilogramme.

Injection :	10 h. 55′.
1e saignée :	10 h. 55′ 30″.
1e transfusion :	10 h. 56′ 20″.
2e saignée :	10 h. 57′ 25″.
2e transfusion :	10 h. 58′ 30″.
3e saignée :	11 h. 6′.
Fin de l'opération :	11 h. 6′ 25″,

Quantités de sang successivement extraites : 28, 32 et 20 c.c.

Le petit lapin ne présente à aucun moment de la raideur; il meurt le 5 mai d'entérite sans avoir présenté de symptômes de tétanos.

Témoin : 1290 gr., reçoit à 11 h. 10′ 0,3 centigr. par kilogramme; il présente pendant plusieurs jours de la raideur manifeste et se remet ensuite.

V.

15 avril 1899.

Poids du lapin transfusé avant l'injection :		1195 gr.
» » » »	après la transfusion :	1202 gr.
» » » transfuseur avant la transfusion :		3030 gr.
» » » »	après » »	2935 gr.

Quantité de tétanine injectée : 0,3 centigr. par kilogramme.

Injection :	18 h. 27′ 5″.
1e saignée :	18 h. 31′ 5″.
1e transfusion :	18 h. 32′.
2e saignée :	18 h. 33′.
2e transfusion :	18 h. 34′.
3e saignée :	18 h. 36′.
Fin de l'opération :	18 h. 37′.

Quantités de sang successivement extraites : 34, 38 et 23 c.c.

Le petit lapin, atteint de tétanos, meurt le 20 dans la matinée.

Témoin : 1230 gr., reçoit à 18 h. 40′ une injection intraveineuse (en partie hypodermique) de 0,3 centigr. par kilogramme; il meurt le 19 dans le tétanos.

TABLEAU III. — *Tétanine.*

Nos des expériences	Poids du petit lapin avant et après l'opération	POIDS du grand lapin avant et après l'opération	Quantité de tétanine injectée p^r kgr. en ctgr.	Intervalle de temps entre l'injection et la 1e saignée	Durée de survie	Nos des témoins	Poids	Quantité de tétanine injectée p^r kgr. en ctgr.	Durée de survie	
I.	1380 1370	2490 2400	0,3	20 sec.	+ 4 jours	I.	1337	0,3	+ 5 jours	L'injection est en partie hypodermique.
II.	1432 1430	3210 3110	»	30 sec.	+ 11 jours					
III.	1435 1423	2960 2800 + urines (?)	»	30 sec.	— (raideur)	II.	1772	»	+ 5 à 6 j.	
IV.	1085 1088	2275 2192	»	30 sec.	— (pas de sympt.)	III.	1290	»	— (raideur)	
V.	1195 1202	3030 2935	»	4 min.	+ 5 jours	IV.	1230	»	+ 4 jours	

En comparant la durée de survie des témoins ayant reçu 0,3 centigr. de tétanine avec celle des animaux injectés puis transfusés, on constate qu'il n'y a pas, en somme, de différences sensibles entre elles.

On peut dire que, puisqu'il est impossible de sauver un animal empoisonné en le lavant au bout de 20 secondes après l'injection de la

toxine, celle-ci doit déjà après ce laps de temps avoir disparu du sang en quantité suffisante pour tuer.

Les résultats obtenus au bout de 30 secondes et 4 minutes confirment cette conclusion, bien qu'il y ait après 30 secondes deux survies avec, et même sans symptômes ; seulement il faut noter à ce propos que les témoins présentent également des différences analogues dans la résistance au poison.

C. Toxine diphtérique.

Nous avons expérimenté successivement avec la toxine qui a été gracieusement mise à notre disposition par l'Institut Pasteur de Paris, l'Institut bactériologique de Bruxelles et l'Institut für Serumforschung und Serumprüfung de Steglitz près Berlin.

Nous donnons comme plus haut les protocoles de nos nombreuses expériences qui sont résumées ensuite dans le tableau IV :

I.

17 septembre 1896.

Poids du lapin transfusé avant l'injection :	800 gr.
» » » » après la transfusion :	770 gr.
» » » transfuseur avant la transfusion :	2710 gr.

Quantité de toxine injectée : 1/30 c.c. par kilogramme.

Injection : 12 h. 40'.

Transfusion : 18 h.

Le transfusé meurt intoxiqué le 19, à 16 heures.

II.

17 septembre 1896.

Poids du lapin transfusé avant l'injection :	970 gr.
» » » » après la transfusion :	945 gr.
» » » transfuseur avant la transfusion :	2685 gr.

Quantité de toxine injectée : 1/30 c.c. par kilogramme.

Injection : 12 h. 35'.

Transfusion : 16 h. 35'.

Le transfusé meurt intoxiqué le 19, à 14 heures.

Témoin : 785 gr., reçoit, à 12 h. 45'. 1/30 c.c. de toxine par kilogramme ; il meurt le 19, à 19 heures.

III.

16 septembre 1896.

Poids du lapin transfusé avant l'injection :	905 gr.
» » » » après la transfusion :	878 gr.
» » » transfuseur avant la transfusion :	2170 gr.
» » » » après » »	2612 gr.

Quantité de toxine injectée : 1/30 c.c. par kilogramme.

Injection : 16 h. 15'.
Transfusion : 18 h. 30'.

Le transfusé meurt intoxiqué, le 17, à 9 h. 10'.

IV.

14 octobre 1896.

Poids du lapin transfusé avant l'injection : 1060 gr.
» » » » après la transfusion : 1045 gr.
» » » transfuseur avant la transfusion : 2770 gr.
» » » » après » » 2640 gr.

Quantité de toxine injectée : 1/10 c.c. par kilogramme.

Injection : 15 h. 50'.
Transfusion : 18 h.

Quantité de sang soustraite : 120 c.c.
» de liquide physiologique employée : 60 c.c.

Le transfusé meurt intoxiqué, le 16 octobre au matin.

V.

13 octobre 1896.

Poids du lapin transfusé avant l'injection : 1241 gr.
» » » » après la transfusion : 1225 gr. + urine et fèces (?)
» » » transfuseur avant la transfusion : 2800 gr.
» » » » après » » 2703 gr.

Quantité de toxine injectée : 1/10 c.c. par kilogramme.

Injection : 15 h. 45'.
Transfusion : 17 h.

Quantité de sang soustraite : 117 c.c.
» de liquide physiologique employée : 40 c.c.

Le transfusé meurt intoxiqué le 14 octobre, à 10 heures.

VI.

14 octobre 1896.

Poids du lapin transfusé avant l'injection : 1350 gr.
» » » » après la transfusion : 1345 gr
» » » transfuseur avant la transfusion : 2950 gr.
» » » » après » » 2860 gr.

Quantité de toxine injectée : 1/10 c.c. par kilogramme.

Injection : 9 h. 50'.
Transfusion : 10 h. 55'.

Quantité de sang soustraite : 155 c.c.
» de liquide physiologique employée : 60 c.c.

Le transfusé meurt intoxiqué le 15, à 16 h. 30'.

8 octobre 1896. Témoins : 1) 1045 gr., reçoit à 14 h., 1/10 c.c. par kilogramme ; il meurt le 10 octobre à 19 heures.

13 octobre 1896. » 2) 1278 gr., reçoit à 13 h., 1/10 c.c. par kilogramme ; il meurt dans la nuit du 14 au 15 octobre.

VII.

16 septembre 1896.

Poids du lapin transfusé avant l'injection :		1008 gr
» » »	» après la transfusion :	992 gr.
» » »	transfuseur avant la transfusion :	2700 gr.
» » »	» après » »	2600 gr.

Quantité de toxine injectée : 1/30 c.c. par kilogramme.

Injection : 16 h. 10'.

Transfusion : 17 h. 10'.

Le transfusé meurt intoxiqué dans la nuit du 17 au 18.

VIII.

4 novembre 1896.

Poids du lapin transfusé avant l'injection :		913 gr.
» » »	» après la transfusion :	945 gr.
» » »	transfuseur avant la transfusion :	3220 gr.
» » »	» après » »	3137 gr.

Quantité de toxine injectée : 1/10 c.c. par kilogramme.

Injection : 16 h. 55'.

Transfusion : 17 h. 25'.

Quantité de sang soustraite : 110 c.c.

» de liquide physiologique employée : 60 c.c.

Le transfusé meurt dans la nuit du 5 au 6.

Témoin : 783 gr., reçoit 1/10 de toxine par kilogramme à 18 heures ; il meurt dans la nuit du 6 au 7.

IX.

31 octobre 1896.

Poids du lapin transfusé avant l'injection :		900 gr.
» » »	» après la transfusion :	905 gr.
» » »	transfuseur avant la transfusion :	2404 gr.
» » »	» après » »	2322 gr.

Quantité de toxine injectée : 1,5/10 par kilogramme.

Injection : 11 h. 5'.

Transfusion : 11 h. 20'.

Quantité de sang soustraite : 108 c.c.

» de liquide physiologique employée : 60 c.c.

Le transfusé meurt intoxiqué dans la nuit du 1 au 2 novembre.

Témoin : 805 gr., reçoit 1/10 c.c. de toxine par kilogramme à 14 h. 30' ; il meurt dans la nuit du 1 au 2 novembre.

X.

3 novembre 1896.

Poids du lapin transfusé avant l'injection :		837 gr.
» » »	» après la transfusion :	835 + fèces.
» » »	transfuseur avant la transfusion :	2512 gr.
» » »	» après » »	2403 gr.

Quantité de toxine injectée : 1/10 c.c. par kilogramme.

Injection : 8 h. 5'.

Transfusion : 8 h. 20'.

Quantité de sang soustraite : 110 c.c.

» de liquide physiologique employée : 60 c.c.

Le transfusé meurt dans la nuit du 4 au 5 novembre.

XI.

5 novembre 1896.

Poids du lapin transfusé avant l'injection : 1242 gr.

» » » » après la transfusion : 1275 gr.

» » » transfuseur avant la transfusion : 2807 gr.

» » » » après » » 2700 gr.

Quantité de toxine injectée : 1,4/10 c.c. par kilogramme.

Injection : 18 h. 5'.

Transfusion : 18 h. 10'.

Quantité de sang soustraite : 112 c.c.

» de liquide physiologique employée : 60 c.c.

Le transfusé meurt le 8 novembre au matin.

Témoin : 830 gr., reçoit 1/10 c.c. par kilogramme, à 18 h. 30'; il meurt dans la nuit du 6 au 7 novembre.

XII.

6 novembre 1896.

Poids du lapin transfusé avant l'injection : 895 gr.

» » » » après la transfusion : 905 + fèces et urine.

» » » transfuseur avant la transfusion : 2550 gr.

» » » » après » » 2475 gr.

Quantité de toxine injectée : 1/10 c.c. par kilogramme.

Injection
Transfusion } 5 minutes d'intervalle.

Quantité de sang soustraite : 128 c.c.

» de liquide physiologique employée : 60 c.c.

Le transfusé meurt intoxiqué, dans la nuit du 7 au 8 novembre.

Témoin : 1000 gr., reçoit 1/10 c.c. de toxine par kilogramme; il meurt le 8 novembre au matin.

XIII.

4 mars 1899.

Poids du lapin transfusé avant l'injection : 1290 gr.

» » » » après la transfusion : 1277 gr.

» » lapin transfuseur avant la transfusion : 2122 gr.

» » » » après » » 2055 gr.

Quantité de toxine diphtérique injectée : 1/120 c.c. par kilogramme.

Injection :	17 h. 47′ 30″.
1e saignée :	17 h. 51′ 30″.
1e transfusion :	17 h. 53′.
2e saignée :	17 h. 55′.
2e transfusion :	17 h. 55′ 30″.
3e saignée :	17 h. 56′.
3e transfusion :	17 h. 57′.
Fin de l'opération :	18 h. 1′.

Saignées successives de 40, 8 et 30 c.c.

Le transfusé meurt intoxiqué le 8 mars vers 9 heures.

Témoin : 1315 gr., reçoit 1/120 c.c. par kilogramme à 18 h. 5′; il meurt le 8 vers 12 heures.

XIV.

2 mars 1899.

Poids du lapin transfusé avant l'injection :		1030 gr.
» » » » après la transfusion :		1015 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :		2370 gr.
» » » » après » »		2300 gr.

Quantité de toxine diphtérique injectée : 1/120 c.c. par kilogramme.

Injection :	11 h. 12′ 30″.
1e saignée :	11 h. 14′ 30″.
1e transfusion :	11 h. 15′ 30″.
2e saignée :	11 h. 19′.
2e transfusion :	11 h. 20′.
Fin de l'opération :	11 h. 21′.

Saignées successives de 28 et 40 c.c.

Le transfusé meurt intoxiqué dans la nuit du 7 au 8 mars.

Témoin : 1446 gr., reçoit, à 11 h. 25′, 1/120 c.c. par kilogramme ; il meurt le 6 mars, vers 9 heures.

XV.

1 mars 1899.

Poids du lapin transfusé avant l'injection :		1235 gr.
» » » » après la transfusion :		1238 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :		2470 gr.
» » » » après » »		2390 gr.

Quantité de toxine diphtérique injectée : 1/120 c.c. par kilogramme.

Injection :	11 h. 32′.
1e saignée :	11 h. 33′.
1e transfusion :	11 h. 34′.
2e saignée :	11 h. 35′.
2e transfusion :	11 h. 36′.
3e saignée :	11 h. 36′ 30″.
3e transfusion :	11 h. 37′.
Fin de l'opération :	11 h. 40′.

Saignées successives de 38, 33 et 11 c.c.

Le transfusé meurt intoxiqué le 9 mars, à 10 heures.

Témoin : 1020 gr., reçoit à 11 h. 45′, 1/120 c.c. par kilogramme ; il meurt le 4 mars, à 10 heures.

TABLEAU IV. — *Toxine diphtérique.*

N°s des expériences	POIDS du lapin injecté avant et après la transfusion	Poids du lapin transfuseur avant et après la transfusion	Quantité injectée p^r kgr. en c.c.	Intervalle de temps entre l'injection et la transfusion	Durée de survie	N°s des témoins	Poids	Dose p^r kgr. en c.c.	Durée de survie
I.	800 770	2710	1/30	5 h. 20 min.	+ 45 h.				
II.	970 945	2685	»	4 h.	+ 40 h. 30′	I.	785	1/30	+ 54 h.
III.	905 878	2710 2612	»	2 h. 15 min.	+ 27 h.				
IV.	1060 1045	2770 2640	1/10	2 h. 10 min.	+ 40 h.	II.	1045	1/10	+ 53 h.
V.	1241 1225 ur. + fèc.	2800 2703	»	1 h. 15 min.	+ 18 h.				
VI.	1350 1345	2950 2860	»	1 h. 5 min.	+ 31 h.	III.	1278	»	+ quelques heures
VII.	1008 992	2700 2600	1/30	1 h.	+ 24 à 36 h.				
VIII.	913 945	3230 3137	1/10	30 min.	+ 36 à 48 h.	IV.	783	»	+ 48 à 60 h.
IX.	900 905	2404 2322	1,5/10	15 »	+ 32 à 40 h.	V.	805	»	+ 30 à 40 h.
X.	837 835 + fèces	2512 2403	1/10	15 »	+ 36 à 48 h.				
XI.	1262 1275	2807 2700	1,4/10	5 »	+ 58 h. env.	VI.	830	»	+ 30 à 40 h.
XII.	895 905 ur. + fèces	2550 2475	1/10	5 »	+ 36 à 48 h.	VII.	1000	»	+ 30 à 40 h.
XIII. (1)	1290 1277	2122 2055	1/120	4 »	+ 3 à 4 jours	VIII.	1315	1/120	+ 3 à 4 jours
XIV.	1030 1015	2370 2300	»	2 »	+ 5 à 6 jours	IX.	1446	»	+ 4 jours
XV.	1235 1238	2470 2390	»	1 »	+ 8 jours	X.	1020	»	+ 3 jours

(1) Dans les trois dernières expériences nous nous sommes servis de la toxine qui nous a été envoyée par le professeur Ehrlich et qui était beaucoup plus toxique que les précédentes.

Conclusions. — Dans le cas de la toxine diphtérique, comme dans celui de la tétanine, on ne peut sauver un animal intoxiqué par la voie intraveineuse quelque rapidement qu'on fasse la saignée et la transfusion. Cependant, contrairement à ce que nous avons enregistré pour la tétanine, il est possible de retarder l'issue fatale, quand la saignée débute moins de 4 minutes après l'injection, alors que pour la tétanine cela n'est pas possible, même si l'on intervient déjà après 20 secondes.

De plus, comme on peut s'en convaincre dans plusieurs de nos expériences, les témoins succombent plus tard que les opérés; on pourrait être tenté d'attribuer ce retard aux troubles inhérents à l'opération. Cependant, il est à peine besoin d'y insister, la mort n'est nullement la conséquence de la transfusion : des expériences préalables le prouvent (voir ci-dessous); les lésions caractéristiques de l'intoxication diphtérique, constatées à l'autopsie des animaux transfusés, ainsi que l'efficacité de l'antitoxine chez ces animaux le confirment plus encore.

Il résulte des différentes expériences qui précèdent que *la saignée et la transfusion ne sauvent les animaux de la mort par le venin qu'en déans les 10 premières minutes qui suivent l'injection, qu'elles retardent seulement l'issue fatale de l'intoxication diphtérique lorsqu'elles sont pratiquées en déans les 4 minutes après l'introduction de la toxine, et qu'elles sont sans aucune influence sur l'empoisonnement par la tétanine, même lorsqu'on les pratique immédiatement après l'injection de cette dernière toxine.*

Avant d'aller plus loin, exposons des expériences démontrant que les animaux bien qu'opérés ne deviennent guère plus sensibles à ces poisons. Cette conclusion se dégageait déjà indirectement de plusieurs des expériences précédentes. Seulement, à la suite d'une objection, faite verbalement par M. BEHRING au professeur HEYMANS, nous avons tenu à la prouver d'une façon directe par de nouveaux essais, conduits de la manière suivante : une série de petits lapins frais sont saignés et transfusés absolument de la même manière que ceux de toutes nos expériences déjà rapportées; nous déterminons, immédiatement après, leurs doses mortelles minimales pour les poisons en question. Ajoutons qu'avec intention nous avons rendu certains de nos animaux plus ou moins pléthoriques ou anémiques (1), afin de nous placer dans les conditions semblables à celles qui se sont présentées fortuitement dans le cours de nos expériences antérieures.

(1) Comme le démontrent les expériences de J. F. HEYMANS et I. RONSSE, la pléthore et l'anémie sont sans influence sur l'intoxication par la tétanine. Arch. f. Phys., 1899, supplementband, p. 281.

Les témoins non transfusés, mais injectés en même temps, nous permettent de nous prononcer péremptoirement sur l'influence exercée par la transfusion.

Nous rapportons ici les protocoles détaillés de chacune de nos expériences que nous avons résumées dans les tableaux V, VI et VII.

A. Venin.

I.

22 décembre 1898.

Poids du petit lapin avant la transfusion :		1770 gr.
» » » » après » »		1745 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :		2800 gr.
» » » » après » »		2725 gr.
1e saignée :	11 h. 21'.	
1e transfusion :	11 h. 22'.	
2e saignée :	11 h. 23'.	
2e transfusion :	11 h. 24'.	
Fin de l'opération :	11 h. 26'.	

Quantités de sang successivement extraites : 46 et 54 c.c.

A 11 h. 30', le transfusé reçoit une injection intraveineuse de 6/100 de c.c. de la solution de venin par kilogramme ; il survit sans présenter de symptômes inquiétants d'empoisonnement.

Témoin : 1672 gr., reçoit à 11 h. 34' la même dose de venin ; il survit comme le lapin transfusé.

II.

22 décembre 1898.

Poids du petit lapin avant la transfusion :		1647 gr.
» » » » après » »		1652 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :		2752 gr.
» » » » après » »		2632 gr.
1e saignée :	11 h. 38'.	
Transfusion :	11 h. 56'.	
2e saignée :	12 h. 2'.	
Fin de l'opération :	12 h. 3'.	

Quantités de sang successivement extraites : 43 et 66 c.c.

A 12 h. 10', le transfusé reçoit une injection intraveineuse de 6/100 c.c. par kilogr. ; il survit sans présenter des symptômes graves d'intoxication.

Témoin : 1850 gr., reçoit à 12 h. 12' la même dose de venin ; il survit comme le lapin transfusé.

III.

22 décembre 1898.

Poids du petit lapin avant la transfusion :	1930 gr.
» » » » après » »	1975 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :	2970 gr.
» » » » après » »	2870 gr.

Saignée : 17 h. 38'.
Transfusion : 17 h. 39'.
Fin de l'opération : 17 h. 41'.

Quantité de sang extraite : 59 c c.

Le lapin transfusé reçoit à 17 h. 45' une injection intraveineuse de 7/100 c.c. par kilogramme ; il survit sans présenter des symptômes graves d'intoxication.

Témoin : 1670 gr., reçoit la même injection à 18 heures ; il se comporte comme le lapin transfusé.

IV.

22 décembre 1898.

Poids du petit lapin avant la transfusion :	1750 gr.
» » » » après » »	1765 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :	2245 gr.
» » » » après » »	2165 gr.

Saignée : 18 h. 21'.
Transfusion : 18 h. 22'.
Fin de l'opération : 18 h. 25'.

Quantité de sang extraite : 59 c.c.

A 18 h. 30', le lapin transfusé reçoit une injection intraveineuse de 8/100 c.c. de venin ; après avoir présenté quelques symptômes d'intoxication, il se remet complètement.

Témoin : 1705 gr., reçoit la même injection à 18 h. 35' ; il est très malade à 20 heures et meurt dans la nuit.

V.

28 décembre 1898.

Poids du petit lapin avant la transfusion :	1400 gr.
» » » » après » »	1405 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :	2215 gr.
» » » » après » »	2140 gr.

1e saignée : 10 h. 45'.
Transfusion : 10 h. 47'.
2e saignée : 10 h. 49'.
Fin de l'opération : 10 h. 49' 45''.

Quantités de sang successivement extraites : 40 et 24 c.c.

A 10 h. 55', le lapin transfusé reçoit une injection intraveineuse de 8/100 c.c. de venin par kilogramme. Il est malade dans l'après-midi ; le lendemain il est complètement remis.

Témoin : 1340 gr., reçoit à 11 h. 5' la même injection ; il est très malade à 13 heures et est trouvé mort à 15 heures.

VI.

28 décembre 1898.

Poids du petit lapin avant la transfusion :	1165 gr.
» » » » après » »	1200 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :	2140 gr.
» » » » après » »	2073 gr.

Saignée : 11 h. 23′.
Transfusion : 11 h. 25′.
Fin de l'opération : 11 h. 27′.

Quantité de sang extraite : 29 c.c.

A 11 h. 24′ (1) le lapin transfusé reçoit une injection intraveineuse de 8/100 c.c. par kilogramme. Il est très malade pendant tout l'après-midi et meurt dans la nuit.

Témoin : 1240 gr., reçoit à 11 h. 35′ la même injection; il meurt à 13 heures avec les symptômes de l'intoxication par le venin.

TABLEAU V. — *Venin.*

Nos des expériences	Poids du petit lapin avant et après l'opération	Poids du grand lapin avant et après l'opération	Quantité de venin injectée p^r kgr. en c.c.	Durée de survie	Nos des témoins	Poids	Quantité de venin injectée p^r kgr. en c.c.	Durée de survie
I.	1770 1745	2800 2725	6/100	—	I.	1672	6/100	—
II.	1647 1652	2752 2632	6/100	—	II.	1850	6/100	—
III.	1930 1975	2970 2870	7/100	—	III.	1670	7/100	—
IV.	1750 1765	2245 2165	8/100	—	IV.	1705	8/100	+ après quelques heures
V.	1400 1405	2215 2140	8/100	—	V.	1340	8/100	+ après quelques heures.
VI.	1165 1200	2140 2073	8/100	+ après 8 à 18 heures.	VI.	1240	8/100	+ après 1 h. 25′.

B. Tétanine (échantillon nouveau).

I.

30 janvier 1899.

Poids du petit lapin avant la transfusion : 1500 gr.
» » » » après » » 1508 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion : 2244 gr.
» » » » après » » 2145 gr.

1° saignée : 18 h. 32′.
1e transfusion : 18 h. 34′.
2e saignée : 18 h. 35′.
2° transfusion : 18 h. 36′.
Fin de l'opération : 18 h. 38′

Quantités de sang successivement extraites : 40 et 35 c.c.

A 18 h. 40′, le lapin transfusé reçoit une injection intraveineuse de 0,75 centigr. par kilogramme de tétanine. Il meurt dans le tétanos dans la nuit du 5 au 6 janvier.

Témoin : 1142 gr., reçoit à 18 h. 45′ la même injection. Il survit après n'avoir présenté que de la raideur des membres pendant 2 à 3 jours.

(1) L'injection de venin a eu lieu entre la saignée et la transfusion.

II.

1 février 1899.

Poids	du	petit	lapin	avant la transfusion			1531 gr.
»	»	»	»	après »	»		1553 gr.
»	»	lapin transfuseur		avant la transfusion :			2100 gr.
»	»	»	»	après »	»		2000 gr.

1° saignée :	17 h. 8'.
1e transfusion :	17 h. 10'.
2e saignée :	17 h. 10' 30'.
2e transfusion :	17 h. 11'.
Fin de l'opération :	17 h. 13'.

Quantités de sang successivement extraites : 40 et 38 c.c.

A 17 h. 15', le lapin transfusé reçoit une injection intraveineuse de 0,8 centigr. par kilogramme. Il présente du tétanos le 6 et meurt le 7 dans la journée.

Témoin : 1550 gr., reçoit à 17 h. 20' la même injection ; il présente un faible tétanos le 8 et se remet les jours suivants.

III.

1 février 1899.

Poids	du	petit	lapin	avant la transfusion :			1285 gr.
»	»	»	»	après »	»		1285 gr.
»	»	lapin transfuseur		avant la transfusion :			1980 gr.
»	»	»	»	après »	»		1900 gr.

1e saignée :	17 h. 49'.
1e transfusion :	17 h. 50'.
2e saignée :	17 h. 51'.
2e transfusion :	17 h. 52'.
Fin de l'opération :	17 h. 54'.

Quantités de sang successivement extraites : 38 et 24 c.c.

A 17 h. 58', le lapin transfusé reçoit 1 centigr. de tétanine par kilogramme; une partie de l'injection est hypodermique. Après avoir présenté de la raideur pendant 2 à 3 jours il se remet complètement.

Témoin : 1552 gr., reçoit à 18 heures la même injection ; il présente un début de tétanos le 6 qui persiste pendant plusieurs jours; il se remet ensuite.

IV.

2 février 1899.

Poids	du	petit	lapin	avant la transfusion :			1448 gr.
»	»	»	»	après »	»		1440 gr.
»	»	lapin transfuseur		avant la transfusion :			2250 gr.
»	»	»	»	après »	»		2160 gr.

1e saignée :	18 h. 28'.
1e transfusion :	18 h. 29'.
2e saignée :	18 h. 30'.
2e transfusion :	18 h. 31'.
Fin de l'opération :	18 h. 33'.

Quantités de sang successivement extraites : 45 et 40 c.c.

A 18 h. 40′, le lapin transfusé reçoit une injection intraveineuse de 1 centigr. par kilogramme; il ne présente guère qu'un peu de raideur au bout de quelques jours.

Témoin : 1480 gr., reçoit, à 18 h. 45′, la même injection; il présente un tétanos intense le 8 et meurt le 9.

V.

2 février 1899.

Poids du petit lapin avant la transfusion :		1700 gr.
» » » » après » »		1700 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :		2305 gr.
» » » » après » »		2205 gr.
1e saignée :	17 h. 44′.	
1e transfusion :	17 h. 45′.	
2e saignée :	17 h. 46′.	
2e transfusion :	17 h. 47′.	
Fin de l'opération :	17 h. 49′.	

Quantités de sang successivement extraites : 51 et 36 c.c.

A 17 h. 55′, le transfusé reçoit 1 centigr. de tétanine par kilogramme, en injection intraveineuse; il présente un début de tétanos le 8 et meurt le 10.

Témoin : 1382 gr., reçoit, à 18 heures, la même dose de tétanine; après avoir présenté un tétanos marqué le 10, il se remet peu à peu.

TABLEAU VI. — *Tétanine.*

Nos des expériences	Poids du petit lapin avant et après l'opération	Poids du grand lapin avant et après l'opération	Quantité de tétanine injectée p^r kgr. en ctgr.	Durée de survie	Nos des témoins	Poids	Quantité de tétanine injectée p^r kgr. en ctgr.	Durée de survie
I.	1500 1508	2245 2145	0,75	† après 6 à 7 j.	I.	1142	0,75	— après quelq. symptômes.
II.	1531 1553	2100 2000	0,8	† après 7 jours.	II.	1550	0,8	— après quelq. symptômes.
III.	1285 1285	1980 1900	1	— après quelq. symptômes.	III.	1552	1	— après quelq. symptômes.
IV.	1448 1440	2250 2160	1	— après quelq. symptômes.	IV.	1480	1	† après 7 jours.
V.	1700 1700	2305 2205	1	† après 7 jours.	V.	1382	1	— après sympt. graves.

C. Toxine diphtérique.

I.

13 février 1899.

Poids du petit lapin avant la transfusion :	1517 gr.
» » » » après » »	1529 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :	1885 gr.
» » » » après » »	1810 gr.

1e saignée : 11 h. 24'.
1e transfusion : 11 h. 26'.
2e saignée : 11 h. 27'.
2e transfusion : 11 h. 27' 30''.
Fin de l'opération : 11 h. 30'.

Quantités de sang successivement extraites : 44 et 21 c.c.

A 11 h. 35', le lapin transfusé reçoit une injection intraveineuse de 1/25 c.c. par kilogramme ; il meurt intoxiqué le 14, à 13 heures.

Témoin : 1312 gr., reçoit, à 11 h. 40', la même injection ; il meurt intoxiqué le 14, à 18 heures.

II.

18 février 1899.

Poids du petit lapin avant la transfusion :	1191 gr.
» » » » après » »	1185 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :	2300 gr.
» » » » après » »	2213 gr.

1e saignée : 10 h. 52'.
1e transfusion : 10 h. 53'.
2e saignée : 10 h. 54'.
2e transfusion : 10 h. 54' 40''.
Fin de l'opération : 10 h. 56'.

Quantités de sang successivement extraites : 38 et 47 c.c.

A 11 heures, le lapin transfusé reçoit une injection intraveineuse de 1/40 c.c. de toxine diphtérique par kilogramme ; il meurt intoxiqué dans la nuit du 14 au 15.

Témoin : 915 gr , reçoit, à 11 h. 2', la même dose ; il meurt intoxiqué dans la nuit du 15 au 16.

III.

15 février 1899.

Poids du petit lapin avant la transfusion :	1328 gr.
» » » » après » »	1330 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :	2240 gr.
» » » » après » »	2167 gr.

1e saignée : 18 h. 33'.
1e transfusion : 18 h. 34'.
2e saignée : 18 h. 35'.
2e transfusion : 18 h. 35' 30''.
Fin de l'opération : 18 h. 37'.

Quantités de sang successivement soustraites : 38 et 30 c.c.

A 18 h. 45', le lapin transfusé reçoit une injection intraveineuse de 1/40 c.c. par kilogramme ; il meurt intoxiqué le 17, à 15 heures.

Témoin : 830 gr., reçoit à 18 h. 50' la même dose ; il meurt intoxiqué le 17, à 12 h. 30'.

IV.

15 février 1899.

Poids du petit lapin avant la transfusion :		1510 gr.
» » » » après » »		1508 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :		2575 gr.
» » » » après » »		2490 gr.

1e saignée :	19 h. 10′.
1e transfusion :	19 h. 11′.
2e saignée :	19 h. 11′ 30″.
2e transfusion :	19 h. 12′.
3e saignée :	19 h. 13′.
3e transfusion :	19 h. 13′ 30″.
Fin de l'opération :	19 h. 16′.

Quantités de sang successivement extraites : 40, 21 et 21 c.c.

A 19 h. 20′, le lapin transfusé reçoit une injection intraveineuse de 1/50 c.c. par kilogramme; il meurt intoxiqué le 17, à 15 heures.

Témoin : 1450 gr., reçoit, à 19 h. 25′, la même dose; il meurt le 17, à 20 h.

V.

18 février 1899.

Poids du petit lapin avant la transfusion :	1490 gr.
» » » » après » »	1490 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :	2240 gr.
» » » » après » »	2105 gr.

1e saignée :	11 h. 2′.
1e transfusion :	11 h. 3′ 30″.
2e saignée :	11 h. 4′.
2e transfusion :	11 h. 5′.
3e saignée :	11 h. 7′.
3e transfusion :	11 h. 8′.
Fin de l'opération :	11 h. 11′.

Quantités de sang successivement extraites : 42, 20 et 20 c.c.

A 11 h. 15′, le lapin transfusé reçoit 1/80 c.c. de toxine par kilogramme; il meurt intoxiqué dans la nuit du 19 au 20.

Témoin : 1470 gr., reçoit à 11 h. 20′, la même dose; il meurt intoxiqué dans la nuit du 21 au 22.

VI.

18 février 1899.

Poids du petit lapin avant la transfusion :	1815 gr.
» » » » après » »	1835 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :	2420 gr.
» » » » après » »	2335 gr.

1e saignée : 11 h. 32'.
1e transfusion : 11 h. 34'.
2e saignée : 11 h. 35'.
2e transfusion : 11 h. 36'.
Fin de l'opération : 11 h. 39'

Quantités de sang successivement extraites : 50 et 26 c.c.

A 11 h. 40', le lapin transfusé reçoit 1/160 c.c. par kilogramme ; il meurt intoxiqué le 28 février, à 8 heures.

Témoin : 1728 gr., reçoit à 11 h. 45', la même dose ; il meurt intoxiqué le 28 mars, à 6 heures.

TABLEAU VII. — *Toxine diphtérique.*

Nos des expériences	Poids du petit lapin avant et après l'opération	Poids du grand lapin avant et après l'opération	Quantité de toxine diphtér. p' kgr. en c.c.	Durée de survie	Nos des témoins	Poids	Quantité de toxine diphtér. p' kgr. en c.c.	Durée de survie
I.	1517 1529	1885 1810	1/25	† après 14 h.	I.	1312	1/25	† après 19 h.
II.	1101 1185	2300 2213	1/40	† après 1 à 2 j.	II.	915	1/40	† après 2 à 3 j.
III.	1328 1330	2240 2167	1/40	† après 44 h.	III.	830	1/40	† après 42 h.
IV.	1510 1508	2575 2490	1/50	† après 44 h.	IV.	1450	1/50	† après 49 h.
V.	1490 1490	2240 2165	1/80	† après 1 à 2 j.	V.	1470	1/80	† après 2 à 3 j.
VI.	1815 1835	2420 2335	1/160	† après 10 jours.	VI.	1728	1/160	† après 10 jours.

Conclusions. — L'examen de ces trois tableaux démontre clairement que la résistance des animaux saignés et transfusés n'est guère diminuée par l'opération elle-même. Pour le venin, ils résistent tout au moins aussi bien que les animaux normaux témoins. Pour la tétanine et la toxine diphtérique la résistance est tout au plus très légèrement diminuée; même dans certaines expériences, les opérés résistent plus longtemps que les témoins, de sorte que, tout considéré, nous pouvons dire que *la saignée et la transfusion préalables n'ont pas pour effet d'élever ou d'abaisser la dose mortelle* et les conclusions que nous avons tirées plus haut de nos expériences restent parfaitement debout.

CHAPITRE II.

Répondons maintenant à la seconde question, posée page 215.

D'après les recherches de DECROLY, déjà rappelées plus haut, le sang d'un lapin qui a reçu une dose plusieurs fois mortelle de toxine diphtérique,

reste toxique pour un autre lapin pendant un temps proportionnel à la dose injectée et devient d'autant plus rapidement inoffensif que la dose est plus petite. D'autre part, nous venons de voir qu'après 10 minutes, le lapin empoisonné par une dose une fois mortelle de venin ne peut plus être sauvé (et qu'il en est de même pour la tétanine et la toxine diphtérique, si on intervient aussitôt que possible après l'injection), d'où l'on peut conclure, semble-t-il, que le sang des animaux injectés ne renferme plus de poison après les intervalles susdits et qu'il devient par là inoffensif pour un autre animal.

A première vue, il y a contradiction entre les résultats de Decroly et ceux-ci : d'après les premiers, le sang reste toxique pendant un certain temps, même dans certaines circonstances jusqu'à la mort; d'après les seconds, par contre, cette toxicité est très passagère; dans l'un cas l'absorption de la toxine par les tissus paraît donc se faire avec une certaine lenteur, dans l'autre cette absorption serait au contraire très rapide. Comment concilier ces deux données opposées? En réalité, il semble n'y avoir là qu'une question de doses. Decroly, en effet, a opéré avec des doses plusieurs fois mortelles; dans nos expériences, par contre, nous nous en sommes tenus, sauf dans quelques expériences, à la dose exactement mortelle. Pour être fixés à cet égard nous avons institué des expériences constituant le contrepied de celles du chapitre I.

La technique de ces expériences est assez semblable à celle utilisée par Decroly; tout au plus l'avons-nous modifiée légèrement pour éviter les mécomptes qu'entraînent la coagulation facile du sang dans les tubes employés et aussi pour permettre au besoin l'introduction de liquide physiologique chez l'un ou l'autre animal.

Voici en quelques mots, du reste, comment nous avons procédé : un grand lapin reçoit en injection intraveineuse une dose exactement mortelle de poison; puis, au bout d'un temps variable, on transfuse en aussi grande quantité que possible son sang à un petit lapin préalablement saigné. A cet effet, la carotide du grand est reliée par un tube de caoutchouc, muni d'une canule à chaque extrémité, à la veine jugulaire du petit animal; au moyen d'un tube en T, on interpose une burette graduée contenant du liquide physiologique tiède; pour saigner le petit lapin, on lui introduit également une canule dans la carotide.

Les temps successifs de l'opération sont (1) :

1° Injection intraveineuse de poison au grand lapin.

(1) Souvent les deux premiers temps ont été intervertis.

2° Soustraction de sang au petit.

3° Transfusion aussi complète que possible du grand au petit.

Dans ces conditions, le petit animal reçoit du grand un volume de sang parfois supérieur au volume normal; par conséquent, si ce dernier sang renferme encore une quantité suffisante de toxine, celle-ci pourra exercer son action sur le petit animal.

Comme dans le premier chapitre nous avons expérimenté avec le venin, la tétanine et la toxine diphtérique.

A. Venin.

Nous avons employé pour les expériences, dont les protocoles suivent, le même venin que pour celles du premier chapitre.

Voici les protocoles et le tableau qui leur correspond.

I.

5 septembre 1898.

Poids du petit lapin avant la transfusion :	960 gr.
» » » » après » »	1040 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :	2630 gr.
» » » » après » »	2534 gr.
Injection de 1/20 c.c. de venin par kilogramme :	11 h. 51′.
Saignée :	11 h. 50′ 30″.
Transfusion :	11 h. 52′ 10″.
Fin de l'opération :	12 h. 1′.

Quantité de sang extraite : 27 c.c.

Survie; pas ou peu de symptômes.

II.

30 août 1898.

Poids du petit lapin avant la transfusion :	1380 gr.
» » » » après » »	1435 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :	2882 gr.
» » » » après » »	2785 gr.
Injection de 1/20 c.c. de venin par kilogramme :	17 h. 5′.
Saignée :	17 h. 5′ 30″.
Transfusion :	17 h. 6′ 15″.
Fin de l'opération :	17 h. 11′.

Quantité de sang extraite : 39 c.c.

Survie du petit lapin.

Témoin : 1235 gr., injection à 17 h. 40′; mort à 19 h 15′.

III.

30 août 1898.

Poids du petit lapin avant la transfusion :	1148 gr.
» » » » après » »	1190 gr.

Poids du lapin transfuseur avant la transfusion :	2457 gr.
» » » » après » »	2372 gr.
Injection de 1/20 c.c. de venin par kilogramme :	11 h. 49′.
Saignée :	11 h. 50′.
Transfusion :	11 h. 51′.
Fin de l'opération :	11 h. 55′.

Quantité de sang extraite : 35 c.c.

Survie.

Témoin : 1245 gr., injection à 11 h. ; mort à 12 h. 30′.

IV.

30 août 1898.

Poids du petit lapin avant la transfusion :	1295 gr.
» » » » après » »	1338 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :	2560 gr.
» » » » après » »	2490 gr.
Injection de 1/20 c.c. de venin par kilogramme :	17 h. 59′.
Saignée :	18 h.
Tranfusion :	18 h. 2′.
Fin de l'opération :	18 h. 9′.

Quantité de sang extraite : 35 c.c.

Survie du petit lapin.

V.

3 septembre 1898.

Poids du petit lapin avant la transfusion :	1080 gr.
» » » » après » »	1145 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :	3120 gr.
» » » » après » »	3005 gr.
Injection de 1/10 c.c. de venin par kilogramme :	10 h. 59′ 30″.
Saignée :	10 h. 59′.
Transfusion :	10 h. 59′ 45″.
Fin de l'opération :	11 h. 4′.

Quantité de sang extraite : 35 c.c.

Mort à 11 h. 45′, en présentant les symptômes de l'intoxication.

Témoin : 1100 gr., injection à 11 h. 15′, de 1/20 c.c. par kilogramme ; après avoir présenté des symptômes graves d'intoxication, le lapin se remet dans l'après-midi.

VI.

5 septembre 1898.

Poids du petit lapin avant la transfusion :	1330 gr.
» » » » après » »	1420 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :	2590 gr.
» » » » après » »	2485 gr.
Injection de 1/10 c.c. de venin par kilogramme :	17 h. 24′ 30″.
Saignée :	17 h. 24′.

Transfusion : 17 h. 25′.
Fin de l'opération : 17 h. 32′.
Quantité de sang extraite : 24 c.c.
Le petit lapin meurt à 19 h. 10′ par le venin.

VII.

19 septembre 1898.

Poids du petit lapin avant la transfusion :	1283 gr.
» » » » après » »	1350 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :	2500 gr.
» » » » après » »	2395 gr.
Injection de 1/10 c.c. de venin par kilogramme :	10 h. 24′.
Saignée :	10 h. 23′.
Transfusion :	10 h. 25′.
Fin de l'opération :	10 h. 30′.

Quantité de sang extraite : 36 c.c.
Survie; pas ou peu de symptômes.

VIII.

1 septembre 1898.

Poids du petit lapin avant la transfusion :	1315 gr.
» » » » après » »	1355 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :	2385 gr.
» » » » après » »	2298 gr.
Injection de 1/10 c.c. de venin par kilogramme :	9 h. 36′.
Saignée :	9 h. 36′ 5′.
Transfusion :	9 h. 38′.
Fin de l'opération :	9 h. 43′.

Quantité de sang extraite : 36 c.c.
Survie; il est mort le lendemain, mais pas par le venin.

Témoin : 1435 gr., injection à 10 h. de 1/20 c.c. par kilogramme; après avoir présenté des symptômes très graves pendant des heures, il se remet dans l'après-midi.

IX.

31 août 1898.

Poids du petit lapin avant la transfusion :	1295 gr.
» » » » après » »	1340 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :	2400 gr.
» » » » après » »	2317 gr.
Injection de 1/10 c.c. de venin par kilogramme :	17 h. 40′.
Saignée :	17 h. 42′.
Transfusion :	17 h. 43′.
Fin de l'opération :	17 h. 45 30″.

Quantité de sang extraite : 42 c.c.
Survie.
Témoin : 1365 gr., injection à 18 h. d'une dose 1 fois mortelle; meurt à 19 h. 25′.

TABLEAU VIII. — *Venin.*

Nos des expériences	Poids du petit lapin avant et après l'opération	Poids du grand lapin avant et après l'opération	Quantité de venin injectée p'kgr. en c.c.	Interv. de temps entre l'injection et la transfusion de sang	Durée de survie	Nos des témoins	Poids	Quantité de venin injectée p'kgr. en c.c.	Durée de survie
I.	960 1040	2630 2534	1/20	1' 10''	— pas ou peu de symptômes.				
II.	1380 1435	2882 2785	1/20	1' 15''	—	I.	1235	1/20	+ après 1 h. 35'.
III.	1148 1190	2457 2372	1/20	2'	—	II.	1245	1/20	+ après 1 h. 30'.
IV.	1295 1338	2560 2490	1/20	3'	—				
V.	1080 1145	3120 3005	1/10	15''	+ après 45 min.	III.	1100	1/20	Après avoir prés. des symptômes graves pendt des heures, se remet.
VI.	1330 1420	2590 2485	1/10	30''	+ après 1 h. 45'.				
VII.	1283 1350	2500 2395	1/10	1'	— pas ou peu de symptômes.				
VIII.	1315 1355	2385 2298	1/10	2'	— (est mort le lendemain.)	IV.	1435	1/20	Comme tém. III.
IX.	1295 1340	2400 2317	1/10	3'	—	V.	1365	1/20	+ après 1 h. 25'.

Conclusions. — Ce tableau montre clairement que l'on peut, en faisant la transfusion moins de 1 minute après l'injection, intoxiquer l'animal transfusé; que par conséquent le sang du transfuseur renferme au moins pendant ce temps une dose de poison suffisante pour amener des symptômes toxiques ou même la mort du transfusé.

Ainsi, dans les expériences V et VI, où l'on a administré des doses de 1/10 c.c., la transfusion ayant lieu au bout de 15 et 30 secondes, la mort survient en 45 minutes et 1 heure 45 minutes, alors qu'en ne transfusant qu'au bout de 1, 2, 3 minutes après injection de 1/10 ou de 1/20 c.c. de venin, il n'y a que quelques symptômes d'intoxication et survie.

B. Tétanine.

Après avoir obtenu également des données contradictoires dans une première série d'expériences faites avec une tétanine défectueuse, nous avons entrepris une nouvelle série, comme dans le premier chapitre, avec un nouvel échantillon bien soluble et mieux dosable.

I.

13 avril 1899.

Poids du lapin transfusé avant la transfusion :	1510 gr.
» » » » après » »	1530 gr.
» » » transfuseur avant la transfusion :	2957 gr.
» » » » après » »	2880 gr.

Quantité de tétanine injectée : 0,3 centigr. par kilogramme.

Injection : 18 h. 15′ 30″.
Saignée : 18 h. 16′ 35″.
Transfusion : 18 h. 16′ 50″
Fin de l'opération : 18 h. 22′.

Quantité de sang extraite : 50 c.c.

Le petit lapin après avoir présenté de la raideur pendant plusieurs jours, meurt dans la nuit du 24 au 25 avril.

Témoin : 1950 gr., reçoit à 18 h. 30′ 0,3 centigr. par kilogramme ; il meurt dans le tétanos dans la nuit du 23 au 24 avril.

II.

18 avril 1899.

Poids du lapin transfusé avant la transfusion :	1242 gr.
» » » » après » »	1290 gr.
» » » transfuseur avant la transfusion :	2205 gr.
» » » » après » »	2120 gr.

Quantité de tétanine injectée : 0,3 centigr. par kilogramme.

Injection : 11 h. 50′.
Saignée : 11 h. 51′.
Transfusion : 11 h. 52′.
Fin de l'opération : 11 h. 57′.

Quantité de sang extraite : 35 c.c.

Le petit lapin meurt le 29 d'entérite, mais n'a présenté à aucun moment des signes de tétanos.

Témoin : 1210 gr., reçoit à 12 h. 0,3 centigr. par kilogramme ; il meurt dans le tétanos, le 29 avril.

III.

15 avril 1899.

Poids du lapin transfusé avant la transfusion :	1492 gr.
» » » » après » »	1555 gr.
» » » transfuseur avant la transfusion :	2885 gr.
» » » » après » »	2780 gr.

Quantité de tétanine injectée : 0,3 centigr. par kilogramme.

Injection : 17 h. 47′ 38″.
Saignée : 17 h. 48′ 38″.
Transfusion : 17 h. 51′ 5″.
Fin de l'opération : 17 h. 58′.

Quantité de sang extraite : 40 c.c.

Le petit lapin survit sans présenter des symptômes tétaniques.

Témoin : 1480 gr., reçoit à 18 h. 0.3 centigr. par kilogramme ; il meurt dans le tétanos le 21 avril.

IV.

12 avril 1899.

Poids du lapin transfusé avant la transfusion :	1380 gr.
» » » » après » »	1386 gr. + urines.

Poids du lapin transfuseur avant la transfusion : 2490 gr.
» » » » après » » 2412 gr.

Quantité de tétanine injectée : 0,3 centigr. par kilogramme.

Injection : 10 h. 56′ 30″.
Saignée : 10 h. 59′.
Transfusion : 11 h. 1′ 20″.
Fin de l'opération : 11 h. 8′.

Quantité de sang extraite : 36 c.c.

Le petit lapin survit sans présenter de phénomènes tétaniques.

Témoin : 1610 gr., reçoit à 11 h. 15′ 0,3 centigr. par kilogramme ; il meurt dans le tétanos, le 18 dans la matinée.

V.

25 mars 1899.

Poids du lapin transfusé avant la transfusion : 1120 gr.
» » » » après » » 1150 gr.
» » » transfuseur avant la transfusion : 2490 gr.
» » » » après » » 2395 gr.

Quantité de tétanine injectée : **0,5** centigr. par kilogramme.

Injection : 11 h. 5′.
1e saignée : 11 h. 29′.
1e transfusion : 11 h. 30′.
2e saignée : 11 h. 31′.
2e transfusion : 11 h. 31′ 30″.
Fin de l'opération : 11 h. 39′.

Le petit lapin survit et ne présente aucun symptôme de l'intoxication tétanique.

Témoin : 1015 gr., reçoit **0,5** centigr. par kilogramme ; il meurt dans le tétanos dans la nuit du 27 au 28.

TABLEAU IX. — *Tétanine.*

Nos des expériences	Poids du petit lapin avant et après l'opération	Poids du grand lapin avant et après l'opération	Quantité de tétanine injectée pr kgr. en ctgr.	Interv. de temps entre l'injection et la transfusion de sang	Durée de survie	Nos des témoins	Poids	Quantité de tétanine injectée pr kgr. en ctgr.	Durée de survie
I.	1510 1530	2957 2880	0,3	1′ 20″	+ après 11 à 12 j.	I.	1950	0,3	+ après 10 à 11 j.
II.	1242 1290	2205 2120	»	2′	—	II.	1210	»	+ après 11 jours.
III.	1492 1555	2885 2780	»	3′ 27″	—	III.	1480	»	+ après 6 jours.
IV.	1380 1386	2490 2412	»	4′ 50″	—	IV.	1610	»	+ après 6 jours.
V.	1120 1150	2490 2395	0,5	25′	—	V.	1015	0,5	+ après 2 à 3 j.

Les cinq expériences résumées dans les protocoles et tableau qui précèdent suffisent pour constater qu'elles confirment les résultats de celles rapportées au premier chapitre.

Nous observions, en effet, qu'au bout de 20 secondes déjà il n'était plus possible de sauver un animal intoxiqué par le lavage et la transfusion de sang frais; nous concluions de là que la toxine tétanique était déjà absorbée en quantité mortelle au bout de ce laps de temps. Le sang de cet animal devait d'après cela être rapidement privé de toxine et devait pouvoir bientôt être transfusé impunément à un animal frais.

C'est ce que les cinq expériences, qui viennent d'être rapportées, confirment : en effet, nous y observons que si au bout de 1′ 20″ on peut encore provoquer un empoisonnement chez un lapin auquel on passe le sang d'un animal intoxiqué, cela n'est déjà plus possible au bout de 2 minutes et à plus forte raison au bout de 3′ 27″, 4′ 50″ et 25 minutes.

C. Toxine diphtérique.

Pour terminer ce chapitre, voyons comment se comporte la toxine diphtérique essayée dans les mêmes conditions que la tétanine et le venin.

I.

20 février 1899.

Poids du petit lapin avant la transfusion :	1217 gr.
» » » » après » »	1255 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :	2300 gr.
» » » » après » »	2202 gr. + de l'urine.

Quantité de toxine diphtérique injectée : 1/80 c.c. par kilogramme.

Injection :	11 h. 10′ 30′.
Saignée :	11 h. 10′ 35″.
Transfusion :	11 h. 11′ 30″.
Fin de l'opération :	11 h. 17′.

Quantité de sang extraite : 36 c.c.

Le petit lapin meurt intoxiqué dans la nuit du 21 au 22 février.

Témoin : 1655 gr., reçoit à 11 h. 20′ une injection de 1/80 c.c. par kilogramme ; il meurt dans la nuit du 21 au 22 février.

II.

23 février 1899.

Poids du petit lapin avant la transfusion :	1150 gr.
» » » » après » »	1185 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion :	2190 gr.
» » » » après » »	2108 gr.

Quantité de toxine diphtérique injectée : 1/80 c.c. par kilogramme.

Injection :	10 h. 50′.
Saignée :	10 h. 52′ 30″.

Transfusion : 10 h. 54'.
Fin de l'opération : 11 h.

Quantité de sang extraite : 33 c.c.

Le petit lapin meurt intoxiqué dans la nuit du 24 au 25 février.

Témoin : 1410 gr., reçoit à 11 h. 5' 1/80 c.c. par kilogramme ; il meurt le 24, à 21 h.

III.

23 février 1899.

Poids du petit lapin avant la transfusion : 1070 gr.
» » » » après » » 1115 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion : 2362 gr.
» » » » après » » 2282 gr.

Quantité de toxine diphtérique injectée : 1/80 c.c. par kilogramme.

Injection : 11 h. 32'.
Saignée : 11 h. 38' 30''.
Transfusion : 11 h. 39' 30''.
Fin de l'opération : 11 h. 45'.

Quantité de sang extraite : 31 c.c.

Le petit lapin survit après avoir présenté de l'amaigrissement.

IV.

20 février 1899.

Poids du petit lapin avant la transfusion : 1292 gr.
» » » » après » » 1330 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion : 2357 gr.
» » » » après » » 2280 gr.

Quantité de toxine diphtérique injectée : 1/80 c.c. par kilogramme.

Injection : 11 h. 43'.
Saignée : 11 h. 55'.
Transfusion : 11 h. 57'.
Fin de l'opération : 12 h. 2'.

Quantité de sang extraite : 33 c.c.

Le petit lapin survit sans présenter de symptômes d'intoxication.

TABLEAU X. — *Toxine diphtérique.*

Nos des expériences	Poids du petit lapin avant et après l'opération	Poids du grand lapin avant et après l'opération	Quantité de toxine diphtér. p^r kgr. en c.c.	Interv. de temps entre l'injection et la transfusion	Durée de survie	Nos des témoins	Poids	Quantité de toxine diphtér. p^r kgr. en c.c.	Durée de survie
I.	1217 1255	2300 2202	1/80	1'	+ après 32 à 44 h.	I.	1655	1/80	+ après 34 à 44 h.
II.	1150 1185	2190 2108	»	4'	+ après 32 à 44 h.	II.	1410	»	+ après 34 h.
III.	1070 1115	2362 2282	»	7' 30''	— (diminut. passagère du poids)	III.	1280	1/120	+ après 80 à 90 h.
IV.	1292 1330	2357 2280	»	14'	—				

Conclusion. — D'après ces quatre expériences on peut aisément se convaincre que la toxine diphtérique se comporte ici de nouveau comme la tétanine; seulement comme celle-ci, elle se rapproche également cette fois du venin. Il est en effet possible, lorsqu'on transfuse en moins de 7 minutes et demi, d'intoxiquer un animal frais avec le sang de l'animal injecté, ce dont nous croyons pouvoir déduire que la toxine persiste au moins pendant ce temps dans le courant circulatoire. De même que pour la tétanine, on est autorisé à penser que l'absorption doit s'en faire complètement, au bout d'un temps suffisant, puisqu'après 7′ 30″ et 14 minutes, on ne parvient plus à tuer le transfusé.

CHAPITRE III.

Existe-t-il dans le sang de l'animal injecté par de la toxine tétanique, au moment où s'établissent les symptômes d'intoxication apparente, une substance dérivant ou non du toxique introduit, et capable de provoquer d'emblée une intoxication semblable chez un animal frais?

DECROLY(1), dans le travail cité, a déjà répondu à cette question en ce qui concerne la toxine diphtérique; ses expériences prouvent que dans le cas de cette toxine la théorie de COURMONT et DOYON n'est pas applicable : en transfusant le sang d'un animal intoxiqué, au moment de l'empoisonnement apparent, il n'a pas constaté de symptômes immédiats.

Nous avons voulu nous assurer que la tétanine, avec laquelle COURMONT et DOYON ont expérimenté, se comporte dans les conditions où nous nous sommes placés, comme la toxine diphtérique.

Pour ce faire, nous avons institué des expériences toutes pareilles comme technique à celles rapportées dans le chapitre précédent avec la seule différence, qu'au lieu d'opérer à un moment rapproché de l'injection, la transfusion se pratique lorsque les symptômes d'intoxication sont plus ou moins développés, c'est-à-dire dans les conditions où ont opéré COURMONT et DOYON.

Tétanine.

I.

Le 15 septembre 1898, à 7 heures, un lapin de 2742 gr. reçoit une injection intraveineuse de 2,7 centigr. de tétanine. Comme il est en tétanos le 19, nous transfusons son sang à un petit lapin.

Poids du petit lapin avant la transfusion :	1020 gr.
» » » » après » »	1060 gr.

(1) On sait que le venin injecté en quantité suffisante peut provoquer la mort sans période latente. La question ne se pose donc pas pour ce poison comme pour les toxines.

Poids du lapin transfuseur avant la transfusion : 2620 gr.
» » » » après » » 2509 gr.
1e saignée : 11 h. 27'.
Injection de liquide physiologique : 11 h. 28', en même temps que l'on pratique une 2e saignée.
Transfusion : 11 h. 29', en même temps que l'on pratique une 3e saignée.
Fin de l'opération : 11 h. 37'.

Saignées successives de 25, 40, 30 c.c.

Le petit lapin ne présente aucun symptôme de tétanos.

II.

Le 20 septembre 1898, à 12 heures, un lapin de 3000 gr. reçoit une injection intraveineuse de 3 centigr. de tétanine. Comme il est en tétanos le 22, nous transfusons son sang à un petit lapin.

Poids du petit lapin avant la transfusion : 827 gr.
» » » » après » » 823 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion : 2790 gr.
» » » » après » » 2648 gr. + urines.
Saignée : 9 h.
Transfusion : 9 h. 3'.
Fin de l'opération : 9 h. 5'.

Pendant la transfusion une 2e saignée.

Quantités de sang extraites : 30 et 26 centigr.

Le petit lapin ne présente aucun symptôme de tétanos.

III.

Le 18 avril 1898, à 11 heures, un lapin de 2180 gr. reçoit une injection intraveineuse de 3,27 centigr. de tétanine. Comme il est en tétanos le 20, nous transfusons son sang à un petit lapin.

Poids du petit lapin avant la transfusion : 1115 gr.
» » » » après » » 1195 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion : 1920 gr.
» » » » après » » 1860 gr.
Saignée : 11 h. 1'.
Injection de liquide physiologique : 11 h. 2'.
2e saignée : 11 h. 2' 30''.
Transfusion : 11 h. 4'.
Fin de l'opération : 11 h. 7'.

Quantité de sang extraite : 50 c.c.

Le petit lapin survit sans présenter de symptômes de tétanos.

IV.

Le 18 avril, à 11 h., un lapin de 2125 gr. reçoit une injection intraveineuse de 3,18 ctgr. de tétanine. Comme il est en tétanos le 22, nous transfusons son sang à un petit lapin.

Poids du petit lapin avant la transfusion : 957 gr.

Poids du petit lapin après la transfusion : 1027 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion : 1880 gr.
» » » » après » » 1814 gr.
Saignée : 9 h. 42′.
Transfusion : 9 h. 43′ 30″.
Injection de liquide physiologique au grand : 9 h. 45′ 30″.
2e transfusion : 9 h. 46′ 30″.
Fin de l'opération : 9 h. 50′.

Le petit lapin ne présente aucune trace de tétanos immédiat.

V.

Le 18 avril, à 11 heures, un lapin de 2180 gr. reçoit une injection intraveineuse de 3,27 centigr. de tétanine. Comme il est en tétanos le 20, nous transfusons son sang à un petit lapin :

Poids du petit lapin avant la transfusion : 1115 gr.
» » » » après » » 1195 gr.
» » lapin transfuseur avant la transfusion : 1920 gr.
» » » » après » » 1865 gr.
Saignée : 11 h. 1′.
Transfusion : 11 h. 2′.
Infusion de liquide physiologique : 11 h. 3′.
2e transfusion : 11 h. 5′.
Fin de l'opération : 11 h. 7′.

Quantité de sang extraite : 30 c.c.
Quantité de liquide physiologique : 53 c.c.
Après l'opération le lapin transfusé reste absolument normal. Cet animal reste en vie.

TABLEAU XI. — *Tétanine.*

Nos des expériences	Poids du petit lapin avant et après l'opération	Poids du grand lapin au moment de l'injection, avant et après l'opération	Quantité de toxine injectée au grand lapin en ctgr.	Intervalle de temps entre l'injection et la transfusion	Durée de survie	
I.	1020 1060	2742 2620 2509	2,7	3 j. 20 h.	—	N'a pas présenté de symptômes tétaniques après l'opération.
II.	827 823	3000 2790 2648 + ur.	3	1 j. 21 h.	—	»
III.	1115 1195	2180 1920 1860	3,27	2 jours	—	»
IV.	957 1025	2125 1880 1814	3,18	3 j. 22 h.	—	»
V.	1115 1195	2180 1920 1865	2,3 2,2	2 jours	—	»

La conclusion suivante s'impose, en jetant un coup d'œil sur le tableau : le sang des animaux en pleine intoxication tétanique ne provoque aucun symptôme toxique ni immédiat, ni éloigné; il est par conséquent difficile d'admettre qu'un poison nouveau *se soit formé dans le sang* aux dépens de la toxine, ou que les cellules de l'organisme *déversent dans le sang* en quantité sensible, un poison quelconque auquel on puisse attribuer les symptômes morbides caractéristiques de l'empoisonnement tétanique.

CHAPITRE IV.

Pendant combien de temps les antitoxines et en particulier l'antitoxine diphtérique, données en injection intraveineuse, persistent-elles dans le sang?

Nous avons vu que les toxines disparaissent rapidement du courant circulatoire. Il était intéressant de rechercher comment se comportent les antitoxines placées dans les mêmes conditions. La solution de cette question n'est pas sans importance, si l'on songe aux divergences qui existent encore au sujet du mécanisme de l'action de l'antitoxine, de l'endroit où cette action s'effectue, de la durée de son efficacité, etc.

Nous avons ici institué deux séries d'expériences, analogues à celles exposées dans les chapitres précédents.

Dans la première série, nous recherchons quel temps il faut à l'antitoxine pour disparaître du courant circulatoire ; dans ce but nous usons du dispositif décrit dans le premier chapitre, avec une seule modification : au lieu d'injecter de la toxine, nous donnons le sérum et lorsque l'opération est terminée nous jugeons du degré d'immunité en injectant de la toxine en quantité appropriée (dose simplement mortelle : expérience V et VI, ou équivalente à celle de l'antitoxine : expérience I—IV et VII).

Expériences sur le sérum antidiphtérique.

Première série.

I.

4 décembre 1896.

Poids de l'animal transfusé avant la transfusion :	1000 gr.
» » » après » »	1012 gr.
» » transfuseur avant la transfusion :	2305 gr.
» » » après » »	2219 gr.
Injection de 1/100 c.c. de sérum :	12 h. 30'.
Saignée et infusion de liquide physiologique :	12 h. 35'.
Transfusion :	12 h. 40'.
Fin de l'opération :	12 h. 45'.
Injection de 1/10 c.c. de toxine au premier :	12 h. 50'.

Quantité de liquide extraite : 74 c.c.
Quantité de liquide physiologique employée : 20 c.c.

Mort du petit lapin le lendemain vers 10 h. 30'; poids : 950 gr.
A l'autopsie : foie et reins congestionnés ; capsules surrénales grisâtres.
Durée de survie : moins de 24 heures.

II.

4 décembre 1896.

Poids de l'animal transfusé avant la transfusion :						1310 gr.
»	»	»	»	après	»	1320 gr.
»	»	»	transfuseur avant la transfusion :			2280 gr.
»	»	»	»	après	»	2170 gr.

Injection de 1/100 c.c. de sérum : 17 h. 30'.
Saignée et infusion de liquide physiologique : 17 h. 46'.
Transfusion : 17 h. 48'.
Fin de l'opération : 17 h. 51'.
Injection de 1/10 c.c. de toxine au premier : 18 h. 20'.
Quantité de liquide extraite : 130 c.c.
Quantité de liquide physiologique employée : 72 c.c.

5 décembre, poids du premier : 1255 gr.
7 décembre, malade, diarrhée intense, poids 1086 gr. ; meurt vers 3 heures.
Durée de survie : 3 jours.

III.

8 décembre 1896.

Poids de l'animal transfusé avant la transfusion :						1095 gr.
»	»	»	»	après	»	1105 gr.
»	»	»	transfuseur avant la transfusion :			2565 gr.
»	»	»	»	après	»	2460 + quelques gr. de fèces.

Injection de 1/100 c.c. de sérum : 17 h. 5'.
Saignée et infusion de liquide physiologique : 17 h. 35'.
Transfusion : 17 h. 40'.
Fin de l'opération : 17 h. 45'.
Injection de 1/10 c.c. de toxine au premier : 17 h. 55'.
Quantité de liquide extraite : 125 c.c.
Quantité de liquide physiologique employée : 40 c.c.

Le 12 décembre, poids : 895 gr., présente de la diarrhée.
Mort dans la nuit du 13 au décembre. Durée de survie : 6 jours 12 heures.

IV.

16 décembre 1896.

Poids de l'animal transfusé avant la transfusion :						1470 gr.
»	»	»	»	après	»	1485 gr.
»	»	»	transfuseur avant la transfusion :			2625 gr.
»	»	»	»	après	»	2542 gr.

Injection de 2/100 c.c. de sérum : 18 h. 10'.
Saignée et infusion de liquide physiologique : 19 h. 5'.
Transfusion : 19 h. 12'.
Fin de l'opération : 19 h. 33'.

Injection de 2/10 c.c. de toxine au premier après l'opération.

Quantité de liquide extraite : 123 c.c.
Quantité de liquide physiologique employée : 57 c.c.

Le 24 décembre, diarrhée; mort dans la nuit du 3 au 4 janvier 1897.

Durée de survie : 18 à 19 jours.

V.

21 novembre 1896.

Poids de l'animal transfusé avant la trasfusion : 1355 gr.
» » » » après » » 1361 gr.
» » » transfuseur avant la transfusion : 2368 gr.
» » » » après » » 2264 gr.
Injection de 1/10 c.c. de sérum : 18 h. 53'.
Saignée et infusion de liquide physiologique : 19 h.
Transfusion : 19 h. 7'.

Injection de 1/2 c.c. de toxine au premier après l'opération.

Quantité de liquide extraite : 126 c.c.
Quantité de liquide physiologique employée : 60 c.c.

Poids successifs : le 24 nov., 1250 gr.; le 28 nov., 1175 gr.; le 1 déc., 1100 gr. Mort dans la nuit du 2 au 3 janvier 1897.

Durée de survie : 11 jours.

VI.

20 novembre 1896.

Poids de l'animal transfusé avant la transfusion : 1415 gr.
» » » » après » » 1430 gr. + fèces.
» » » transfuseur avant la transfusion. 2675 gr.
» » » » après » » 2554 gr. + fèces + urines.
Injection de 1/10 c.c. de sérum : 17 h. 20'.
Saignée et infusion de liquide physiologique : 17 h. 50'.
Fin de l'opération : 17 h. 55'.
Injection de 5/10 c.c. de toxine au premier : 17 h. 56'.
Quantité de liquide extraite : 130 c.c.
Quantité de liquide physiologique employée : 80 c.c.

Poids successifs : le 28 nov., 1385 gr.; le 5 déc., 1450 gr.; le 12 déc., 1460 gr.

VII.

23 novembre 1896.

Poids de l'animal transfusé avant la transfusion : 1300 gr.
» » » » après » » 1283 gr. + fèces.
» » » transfuseur avant la transfusion : 2723 gr.
» » » » après » » 2667 gr.

Injection de 1/20 c.c. de sérum : 19 h.
Saignée et infusion de liquide physiologique : 19 h. 15'.
Transfusion : 19 h. 17'.
Fin de l'opération : 19 h. 25'.
Injection de 5/10 c.c. de toxine au premier : 19 h. 30'.
Quantité de liquide extraite : 125 c.c.
Quantité de liquide physiologique employée : 60 c.c.

Poids successifs : 24 nov., 1235 gr.; 28 nov., 1200 gr ; 1 déc., 1132 gr.; 5 déc., 1150 gr.

Témoins : 24 novembre 1896. Lapin de 765 gr., reçoit 1/100 c.c. de sérum + 1/10 c.c. de toxine ; reste bien portant.

1 décembre 1896. Lapin de 1840 gr., reçoit 1/200 c.c. de sérum + 1/10 c.c. de toxine ; durée de survie : 10 à 11 jours.

17 novembre 1896. Lapin de 935 gr., reçoit 0,5/10 c.c. de toxine ; meurt le 20 novembre à 14 h.; durée de survie : 55 heures.

3 décembre 1896. Lapin de 1483 gr., reçoit 1/10 c.c. de toxine ; meurt le 5 décembre à 2 h.; durée de survie : 49 heures.

TABLEAU XII.

Nos des expériences	Poids du lapin injecté avant et après la transfusion	Poids du lapin transfuseur avant et après la transfusion	Quantité d'antitoxine injectée par kgr. en c.c.	Quantité de toxine injectée p^r kgr. en c.c.	Intervalle de temps entre l'injection et la transfusion	Durée de survie
I.	1000 1012	2305 2219	1/100	1/10	5 à 10 min.	moins de 24 h.
II.	1310 1320	2280 2170	»	»	15 à 20 min.	3 jours env.
III.	1095 1105	2565 2460 + fèces	»	»	30 min.	6 jours 12 h.
IV.	1470 1485	2625 2542	2/100	2/10	1 heure	18 à 19 jours
V.	1355 1361	2368 2264	1/10	5/10	7 à 10 min.	11 jours
VI.	1415 1430 + fèces	2675 2554 + urines	»	»	30 min.	—
VII.	1300 1283 + fèces	2773 2667	1/20	»	15 à 20 min.	—
		Témoins injectés sans transfusion.				
VIII.	765	—	1/100	1/10	—	—
IX.	1840	—	1/200	»	—	10 à 11 jours
X.	935	—	—	0,5/10	—	55 h.
XI.	1483	—	—	1/10	—	49 h.

Que voyons-nous en jetant un coup d'œil sur le tableau?

Le lapin de l'expérience I meurt aussi rapidement que s'il n'avait pas reçu d'antitoxine, celle-ci doit donc avoir été soustraite en très grande partie par la saignée, de sorte que, contrairement à la toxine, l'antitoxine ne disparaît pas immédiatement du sang et n'est pas absorbée instantanément par les tissus.

Cette disparition si l'on en juge d'après les expériences précédentes, a lieu graduellement, elle est presque complète après une heure : si la transfusion se fait après 15 minutes, la survie est en effet de 3 jours; celle-ci est de 6 $^1/_2$ jours, après 30 minutes et de 18 à 19 jours, après une heure. Ce que nous venons de constater pour des doses d'antitoxine de 1/100 et 2/100 c.c. (environ équivalentes à l'unité de toxine) s'applique également dans une certaine mesure aux doses plus élevées. Seulement la quantité d'antitoxine disparue du sang et absorbée par les tissus augmente jusqu'à un certain point avec la dose. Aussi le lapin de l'expérience V, après injection de 1/10 c.c. de sérum, survit pendant 11 jours, bien que la transfusion soit déjà effectuée après 7 minutes et qu'on ait injecté 5/10 c.c. de toxine. Dans les expériences VI et VII, les lapins survivent, la transfusion ayant lieu après un laps de temps plus prolongé (15, 20, 30 minutes); de sorte que la quantité absolue d'antitoxine absorbée dans ce laps de temps est manifestement supérieure à celle constatée dans les expériences III et IV.

Donnons maintenant le résultat d'une seconde série d'expériences constituant le contre-pied des premières, et conduites de la même façon que celles du chapitre II : elles nous permettent de répondre à une seconde question, à savoir pendant combien de temps il est possible d'immuniser un animal frais avec le sang d'un autre animal ayant reçu l'unité antitoxique de sérum (correspondante à la dose de toxine mortelle en 48 heures); a priori la conclusion que nous venons de tirer des expériences précédentes, nous conduit à penser que la disparition étant relativement lente (1 heure au moins pour l'unité antitoxique), il doit être possible de conférer pendant un temps correspondant une certaine immunité à un autre animal, avec le sang de celui qui a reçu le sérum par voie intraveineuse.

Pour nous en convaincre, nous injectons une quantité donnée de sérum à un *petit* lapin (excepté exp. V); nous transfusons ensuite au bout d'un temps variable le sang de ce lapin à un *grand* lapin préalablement saigné; enfin, pour juger du degré d'immunité acquis par celui-ci, nous

lui injectons une quantité donnée de toxine diphtérique. Suivant le retard, apporté dans la mort, ou la survie, nous pourrons conclure à la durée de la présence de l'antitoxine dans le sang de l'animal transfuseur. Au lapin transfuseur, on a infusé du liquide physiologique afin d'entraîner et de donner au transfusé, autant que possible, l'antitoxine contenue encore dans le sang du premier.

Sérum antidiphtérique.

Deuxième série.

I.

8 décembre 1896.

Poids du petit lapin avant la transfusion : 730 gr.
» » » » après » » 723 gr.
» » grand lapin avant » » 1210 gr.
» » » » après » » 1248 gr.

Injection de 1/100 c.c. de sérum : 19 h. 20'.
Saignée : 19 h. 23'.
Transfusion : 19 h. 25'.
Fin de l'opération : 19 h. 40'.

Après l'opération, injection de 1/100 c.c. de toxine au second lapin.

Quantité de sang extraite : 50 c.c.
Quantité de liquide physiologique infusée au petit : 95 c.c.

Mort le 14 décembre.
Durée de survie : 6 jours.

II.

4 décembre 1896.

Poids du petit lapin avant la transfusion : 838 gr.
» » » » après » » 822 gr.
» » grand lapin avant » » 1347 gr.
» » » » après » » 1370 gr.

Injection de 1/100 c.c. de sérum : 19 h. 27'.
Saignée : 19 h. 32'.
Transfusion : 19 h. 34'.

Après l'opération, injection de 1/10 c.c. de toxine.

Quantité de liquide extrait : 100 c.c.
Quantité de liquide physiologique infusée : 90 c.c.

Mort dans la nuit du 5 au 6 décembre.
Durée de survie : 24 à 36 heures.

III.

26 novembre 1896.

Poids du petit lapin avant la transfusion : 798 gr.
» » » » après » » 785 gr.

Poids du grand lapin avant la transfusion : 1567 gr.
» » » » après » » 1594 gr.
Injection de 1/10 c.c. de sérum : 17 h. 10'.
Saignée : 17 h. 16'.
Transfusion : 17 h. 20'.

Après l'opération, injection de 2/5 c.c. de toxine.

Quantité de sang extraite : 50 c.c.
Quantité de liquide physiologique infusée : 75 c.c.

Poids du second lapin : le 28 novembre 1510 gr. ; le 5 décembre 1202 gr. ; le 9 décembre 967 gr., malade.

Meurt le 9 décembre.

Durée de survie : 11 jours.

IV.

24 novembre 1896.

Poids du petit lapin avant la transfusion : 820 gr.
» » grand lapin avant la transfusion : 2050 gr.
Injection de 1/4 c.c. de sérum : 19 h. 12'.
Saignée : 19 h. 22'.
Transfusion : 19 h. 30'.

Après l'opération, injection de 1/2 c.c. de toxine (dose 2 à 3 fois mortelle).

Quantité de sang extraite : 50 c.c.

Poids du second lapin : le 28 novembre 1765 gr., malade.

Meurt dans la nuit du 30 novembre au 1 décembre.

Poids après la mort : 1540 gr.

Durée de survie : plus de 6 jours.

V.

10 janvier 1897.

Poids du grand lapin *transfuseur* avant la transfusion : 2365 gr.
» » » » » après » » 2322 gr.
» » petit lapin avant la transfusion 805 gr.
» » » » après » » 830 gr.

Injection de 1/100 c.c. de sérum par kilogramme au premier : 16 h. 12'.
Extraction du sang au second : 16 h. 18'.
Transfusion : 16 h. 20'.
Fin de l'opération : 16 h. 32'.
Après l'opération, injection de 1/10 c.c. de toxine au petit : 16 h. 36'.

Quantité de sang extraite : 100 c.c.
Quantité de liquide physiologique employée : 99 c.c.

Le 12 janvier, poids : 755 gr., malade. Meurt dans la nuit du 14 au 15 janvier. Poids après la mort : 645 gr.

Durée de survie : 4 à 5 jours.

TABLEAU XIII.

Nos des expériences	Poids du lapin transfuseur avant et après l'opération	Poids du lapin transfusé avant et après l'opération	Quantité de sérum injectée pr kgr. en c.c. au transfuseur	Quantité de toxine injectée pr kgr. en c.c. au transfusé	Intervalle de temps entre l'injection et la transfusion	Durée de survie
I.	730 723	1210 1248	1/100	1/10	5 minutes	+ après 6 j.
II.	838 822	1347 1370	1/100	1/10	8 minutes	+ après 24 à 36 h.
III.	798 785	1567 1594	1/10	2/5	10 minutes	+ après 11 j.
IV.	820	2050	1/4	1/2	18 minutes	+ après 6 j.
V.	2365 2322	805 830	1/100	1/10	10 minutes	+ après 4 à 5 jours

Pour les témoins, voir le tableau XII.

Conclusions. — Ces expériences, bien qu'incomplètes, permettent cependant de conclure également à la disparition certaine, mais relativement lente de l'antitoxine, ce que faisaient du reste prévoir les résultats de la première série.

En effet, nous constatons qu'en injectant au transfuseur l'unité antitoxique et 1 à 2 unités toxiques au transfusé, la transfusion ayant lieu au bout de 5 minutes, la mort n'a lieu qu'en 6 jours (expérience I); alors que, pratiquant la transfusion au bout de 8 minutes seulement, la mort est presque aussi rapide que lorsqu'il n'y a pas eu d'immunisation (expér. II). On conçoit d'après cela que si, au lieu d'injecter l'unité antitoxique, nous en introduisons 10 à 25 unités et relativement moins de toxine (3 à 5 unités), la transfusion ayant lieu dans un cas au bout de 10 minutes, dans l'autre au bout de 18 minutes, le degré d'immunité transmis sera plus marqué : de là une durée de survie de 11 jours et de 6 jours dans les expériences III et IV.

Il en est de même encore si la transfusion est faite au bout de 8 minutes, les doses injectées étant les unités antitoxique et toxique, et l'animal transfuseur étant plus grand que le transfusé, à l'inverse de ce qui a lieu pour les 4 premières expériences (exp. V).

D'après l'expérience II, on peut conclure qu'au bout de 8 minutes déjà une bonne partie de la dose immunisant contre la quantité de toxine mortelle en 48 heures a disparu du sang, il faut cependant tenir compte de ce que l'animal transfuseur ne peut donner qu'environ la moitié à deux tiers de son sang et par conséquent de la quantité d'antitoxine que ce sang

renferme, la dose réelle d'antitoxine contenue est donc presque double de celle que nous pouvons transfuser; par conséquent nous ne pouvons pas dire qu'au bout de 8 minutes, il n'y ait plus d'antitoxine, mais que la quantité de sang transfusée n'en renferme plus assez pour que son action s'exerce.

L'expérience V du reste où nous avons opéré dans des conditions un peu différentes — un grand lapin sert d'animal transfuseur et reçoit l'antitoxine —, nous pouvons constater qu'en réalité il existe au bout de 10 minutes une quantité encore sensible d'antitoxine dans le sang du grand lapin, puisque ce sang transfusé parvient encore à retarder la mort.

Il serait indiqué de reprendre ces expériences en les comparant à d'autres où l'on se contenterait d'injecter une dose donnée de toxine simultanément avec une dose équivalente d'antitoxine, ou une dose moindre. On pourrait ainsi juger presque exactement de la marche que suit la disparition de l'antitoxine injectée dans le courant circulatoire.

En tous cas il nous est permis de conclure des deux séries d'expériences qui viennent d'être exposées, que la disparition de l'antitoxine diphtérique a lieu comme celle de la toxine, mais que cette disparition est beaucoup moins rapide (4 minutes environ pour la toxine, 1 heure pour l'antitoxine).

Conclusions générales.

Condensons les résultats partiels exposés en détail à la suite des divers chapitres et voyons ce qu'on peut en déduire :

1° Tout d'abord, nos expériences de contrôle mettent hors de cause l'opération que nous avons fait subir à nos animaux; comme on a pu s'en convaincre, la résistance des animaux à l'égard du venin et des toxines tétanique et diphtérique, n'est guère modifiée par la saignée et la transfusion.

2° Lorsqu'on lave le courant circulatoire et qu'on y transfuse du sang frais, chez un animal intoxiqué par la dose exactement mortelle (1) de venin, on peut encore le sauver si on intervient à temps (dans dix minutes); s'il est intoxiqué par la dose équivalente (2) de tétanine ou de toxine diphtérique, la transfusion si rapide qu'elle soit, n'empêche pas la mort; elle peut seulement la retarder pour la toxine diphtérique, lorsqu'on transfuse dans les quatre minutes après l'injection.

(1) Dose amenant la mort au bout d'une à deux heures.

(2) Dose provoquant une intoxication aiguë.

3° D'autre part, lorsqu'on tente d'intoxiquer un animal frais avec le sang d'un autre auquel on a administré l'un des trois toxiques, on constate que si la tranfusion est pratiquée suffisamment vite après l'injection, on peut encore amener chez le transfusé des troubles spécifiques (dans le cas du venin il faut intervenir au bout de une minute, pour la tétanine moins de deux minutes et pour la toxine diphtérique moins de 7 $^{1}/_{2}$ minutes après l'introduction par la voie intraveineuse).

4° Si la transfusion, au lieu de se faire immédiatement après l'injection, est pratiquée au contraire (en particulier, dans le cas de la tétanine) lorsque l'animal injecté présente des troubles manifestes de l'empoisonnement spécifique, on ne voit apparaître dans aucun cas chez le transfusé de symptômes immédiats caractéristiques.

5° Les antitoxines, et en particulier l'antitoxine diphtérique, ne se comportent pas tout à fait de la même façon que la toxine : d'une part, on peut en faisant un lavage suffisamment vite après l'introduction de l'antitoxine (en déans les 60 minutes qui suivent celle-ci), enlever à un lapin une partie de l'antitoxine, et par conséquent de l'immunité que celle-ci lui conférait. Comme confirmation de ce résultat, pendant un certain temps aussi (dix minutes après l'injection), on peut avec le sang d'un animal qui a reçu du sérum immuniser passivement un animal frais.

Que conclure de ces faits?

Disons d'abord que, la résistance des animaux étant peu ou pas modifiée par l'opération que nous leur faisons subir, nous pouvons faire abstraction de ce facteur dans toutes les considérations qui vont suivre.

Puisqu'un animal, empoisonné par une dose mortelle de venin, peut encore être sauvé lorsqu'on le lave et lui transfuse du sang frais en déans les dix minutes après l'administration du toxique, c'est qu'avec son sang on a enlevé une partie du venin introduit, et par conséquent que l'absorption de celui-ci n'a lieu qu'avec une certaine lenteur et ne semble être achevée qu'après dix minutes environ; par contre, dans le cas des deux toxines, cette absorption semble devoir se produire beaucoup plus rapidement puisqu'on ne peut par le lavage et la transfusion de sang frais sauver un animal qui a reçu la dose minimale de toxine suffisante pour amener un empoisonnement aigu mortel; à peine peut-on, en ce qui concerne l'intoxication diphtérique, retarder la mort, en opérant en déans les quatre minutes après l'injection de la toxine. On peut conclure de là que le sang doit être rapidement privé de ces toxines et par conséquent que l'absorption s'en fait avec une grande rapidité, presqu'instantanément.

De ce que le venin ne disparaît du sang qu'avec une certaine lenteur (en déans les dix minutes), on peut conclure qu'il doit être possible pendant un certain temps d'empoisonner un animal frais avec le sang intoxiqué. C'est en effet ce qui se passe : on peut intoxiquer un animal frais avec le sang d'un lapin préalablement injecté de venin; seulement cela ne réussit qu'en transfusant dans la première minute après l'injection. D'après cela il y aurait disparition plus rapide du venin que d'après la première série d'expériences. Cette contradiction n'est sans doute qu'apparente et peut s'expliquer comme suit : dans le premier cas le lavage laisse dans l'organisme la quantité de poison déjà absorbée, plus celle contenue dans la partie du sang dont on ne peut obtenir l'extraction; dans le second cas, par contre, on n'opère qu'avec la quantité de poison contenue dans le sang extrait seul.

Cette explication ne semble pas pouvoir s'appliquer à la toxine tétanique; en effet, alors qu'il est impossible de sauver un animal en le lavant au bout de 20 secondes après l'injection, nous observons que le sang empoisonne encore un animal frais lorsqu'on pratique la transfusion 1 minute 20 secondes après l'injection. D'une part donc, la dose mortelle paraît absorbée au bout de 20 secondes, d'autre part pendant au moins 1 minute 20 secondes, il reste encore assez de poison dans le sang pour tuer un autre lapin. N'oublions pas cependant qu'il faut dans ces cas tenir compte des différences individuelles quelquefois considérables en ce qui concerne la résistance au poison; d'autre part, lorsqu'il s'agit de question de secondes dans des phénomènes aussi complexes, les causes d'erreurs sont nombreuses.

Quant à la toxine diphtérique, elle se rapproche plus du venin que la tétanine; en effet, si nous avons constaté qu'il était possible pendant environ quatre minutes non pas de sauver il est vrai, mais au moins de retarder la mort, nous observons d'autre part, que pendant quatre minutes environ également on peut encore intoxiquer un animal frais avec le sang d'un animal injecté. Les résultats n'ont peut-être pas non plus la concordance mathémathique qu'on voudrait leur voir, mais il faut ici également tenir compte des facteurs signalés à propros de la tétanine.

En tous cas, ce qui est acquis incontestablement, croyons-nous, c'est la disparition rapide du sang de ces trois poisons, lesquels se rapprochent donc beaucoup plus, qu'on ne pouvait se le figurer, des poisons habituels(32). Nous sommes en cela complètement d'accord avec les résultats de Quadu, Bomstein, Dönitz, rappelés dans l'introduction, confirmés encore par des recherches récentes (13) de ce dernier auteur à propos de

la durée de l'action de l'antitoxine diphtérique sur la toxine, faisant pendant à celles concernant l'antitétanine et la tétanine déjà citées.

La disparition de ces poisons une fois admise, on peut se demander où ils passent, dans quels organes ils se fixent; au commencement de 1896 déjà, DECROLY a fait quelques expériences dans ce but avec la toxine diphtérique; il avait pu constater que le poison semble retenu en particulier dans le foie et le rein et y subit une transformation, telle que son action toxique y paraît modifiée.

Depuis est venue la découverte de WASSERMANN et TAKAKI sur l'action neutralisante des centres nerveux à l'égard de la tétanine, et la prédilection de cette toxine à se fixer sur ces tissus; confirmée apparemment par les expériences de ROUX et BORREL, dont le contre-coup s'est fait sentir jusque dans la pratique, la manière de voir de WASSERMANN et TAKAKI a été battue en brèche par l'école de METSCHNIKOFF, dont elle ébranlait fortement les théories. Il fut bientôt démontré que la substance cérébrale ne détruisait pas la tétanine et n'était pas non plus antitoxique à son égard; que la propriété particulière aux centres nerveux d'influencer la toxine n'appartient qu'aux animaux non réfractaires et non aux animaux réfractaires. L'immunité naturelle, en somme, ne dériverait pas d'une intervention plus active du système nerveux, mais de l'obstacle que rencontre le poison à atteindre celui-ci (grenouille, COURMONT et DOYON; poulet, ASAKAWA). D'autre part, on a constaté que l'injection directe de tétanine dans la substance cérébrale est plus active qu'en tout autre endroit du corps, enfin que l'action de la substance cérébrale est purement excitatrice de l'action phagocytaire. A cette série de travaux importants et du plus haut intérêt se rattachent les noms de METSCHNIKOFF, ROUX et MORAX, A. MARIE, etc. (Voir Annales de l'Institut Pasteur, 1897 et 1898.)

Dans un autre ordre d'idées, plus pratique cette fois, remarquons aussi que les résultats obtenus avec le lavage et la transfusion se rattachent étroitement à une question qui a beaucoup passionné le monde des praticiens, surtout en France : nous faisons allusion à ce qu'on a appelé les lavages du sang.

Ces lavages auraient pour effet, ainsi que le terme l'exprime, de débarrasser le sang des poisons microbiens ou des toxines qui y circulent. Cette manière de voir, tentante à première vue et confirmée, affirme-t-on, par certains succès cliniques, ne peut plus être soutenue, si l'on admet nos conclusions : il est, en effet, peu probable que la pratique du lavage puisse avoir une influence sur une intoxication, lorsque les poisons

disparaissent avec une telle rapidité du courant circulatoire et se fixent dans les tissus (WASSERMANN et TAKAKI, ROUX et BORREL). DASTRE et LOYE (33), ENRIQUEZ et HALLION (34) ont démontré expérimentalement, du reste, l'inefficacité des injections de liquide physiologique dans les cas d'inoculation ou d'intoxication. De même, LEJARS (35) a cliniquement signalé les dangers et les indications étroites de l'hématocathartise.

Loin de nous, bien entendu, l'idée de contester les résultats favorables obtenus par des expérimentateurs et des cliniciens, tels que BOSQ et VEDEL (36), LEJARS (35), POZZI (37), JAYLE (38), CLAISSE (39), ROGER (40), CHARRIN, CHASSEVANT (41), CARION et HALLION (42), DELBET (43), SEGOND, SCHWARZ, etc.; nous admettons aussi la distinction faite par TUFFIER entre les recherches expérimentales sur les animaux sains et les constatations cliniques faites sur des individus malades. Il nous est cependant impossible, dans l'état actuel de nos connaissances, de souscrire à l'opinion qui explique les résultats obtenus par le charriage des toxines, par l'épuration, le rinçage en quelque sorte du sang. Nous nous rangeons plutôt à la manière de voir de ceux qui n'admettent qu'une action indirecte sur l'infection par le relèvement de certaines fonctions primordiales (cardiaque, rénale, intestinale, vaso-motrice d'après CHARRIN, et en général par un accroissement des processus nutritifs d'après JAYLE), au lieu d'une destruction ou d'un charriage des agents délétères, dont on n'a du reste pas retrouvé de trace dans les éliminations des individus soumis à ces soi-disants lavages; en fin de compte, nous trouvons, avec POZZI, que l'expression : *lavage du sang,* est en tous cas, jusqu'à nouvel ordre, un abus de langage.

Nous n'insisterons pas sur les conclusions qui ressortent de nos expériences avec la toxine tétanique au moment de l'apparition des symptômes d'empoisonnement; nous nous sommes déjà étendus suffisamment à ce sujet dans l'introduction. Elles confirment en tous points les données de BRUNNER, DECROLY, BRUNNER et USCHINSKY, DZIERGOWSKY et ONUFROWICZ, BLUMENTHAL, ASAKAWA, etc., et sont en opposition avec la théorie et les expériences de COURMONT et DOYON.

Il nous reste à examiner les résultats obtenus avec le sérum antidiphtérique. D'après ces résultats, on peut affirmer que l'antitoxine diphtérique sous forme de sérum, disparaît du sang, tout comme la toxine, mais avec plus de lenteur.

Nous sommes ainsi en opposition avec BEHRING (5), lequel constate que l'antitoxine, au lieu de disparaître du sang, s'y condense et y persiste

pendant longtemps. ZAGARI et CALABRESE (44) ont trouvé de leur côté que le sang des cobayes, qui ont reçu du sérum, est seul actif. Seulement ces auteurs et d'autres, qui sont arrivés à des conclusions analogues, ont employé d'une part la voie sous-cutanée pour introduire leur sérum, et d'autre part, ils se sont servis de quantités quelquefois énormes d'antitoxine (200 unités immunisantes) et ont ainsi certainement dépassé de beaucoup la limite d'absorption des tissus.

Cela ne cadre du reste pas avec la découverte de DZIERGOWSKY (45), lequel prétend avoir rencontré surtout l'antitoxine diphtérique dans le rein des chevaux immunisés.

De plus, les expériences de BOMSTEIN (14) sur la disparition de l'antitoxine introduite dans le sang conduisent cet auteur à conclure que cette disparition est rapide, que l'antitoxine n'est retenue ni dans le sang ni dans les organes et qu'elle ne se trouve dans aucune sécrétion de ceux-ci. (Remarquons ici que nos expériences sur l'antitoxine diphtérique datent de 1896.)

Par conséquent, nous pouvons jusqu'à nouvel ordre maintenir notre conclusion; nous pouvons de même en nous appuyant sur elle, prendre position dans le débat qui passionne actuellement encore toute une catégorie de bactériologistes et de pathologistes.

En effet, s'il est vrai que l'antitoxine disparaît du sang, et que la toxine en fait autant, les phénomènes qui président à leur action réciproque ne peuvent se passer dans le sang, mais au sein des tissus et il est plus que probable que ces phénomènes ne consistent pas en une simple neutralisation chimique.

De plus, ces processus évoluant en dehors du sang, il n'est pas non plus certain que cette intervention de l'organisme, que nous avons admise, consiste uniquement dans l'activité antitoxique ou bactéricide des seuls leucocytes.

D'après cela nous croyons pouvoir nous ranger à l'avis de ceux qui supposent une stimulation par l'antitoxine des fonctions défensives de l'organisme tout entier (production de substances résultant des modifications nutritives survenues au sein des éléments cellulaires, augmentation d'alcalinité, pouvoir phagocytaire, etc.). Il peut y avoir naturellement des groupes cellulaires (foie, cerveau, leucocytes) dont le rôle est plus actif; mais dans la lutte contre l'ennemi commun, tous les groupements cellulaires, quels qu'ils soient, unissent leurs efforts et prennent part à la résistance dans la mesure de leurs moyens.

L'immunité passive ou active n'est pas le résultat de la fonction d'un

seul organe ou d'un seul tissu, mais des énergies associées de tous les organes et de tous les tissus.

Loin de nous l'illusion d'avoir résolu les diverses questions que nous avons soulevées; nous avons cependant quelque espoir que les données, établies par nos expériences, peuvent avoir quelque intérêt pour la solution des problèmes si importants de pathologie générale qui sont à l'ordre du jour.

BIBLIOGRAPHIE.

1. O. DECROLY : *Sur la disparition de la toxine diphtérique injectée dans le sang.* Arch. de Pharmacod., 1896, vol. III, p. 61.
2. IMMERWAHR : cité par ASAKAWA (9).
3. BRUSCHETTINI : *Sulla diffuzione nell'organismo del veleno del tetano.* Riform. Medic., 1890, nº 225, p. 1346 et 1892, nº 83.
4. CAMARA PESTANA : *Sur la diffusion du poison tétanique dans l'organisme.* Bulletin médical, 1891, p. 642.
5. BEHRING : *Ueber das Zustandekommen der Diphterie.* Deutsche medic. Wochenschr., 1891, nº 49.

— — *Bekämpfung der Infektionskrankheiten. — Giftzerstörung im lebenden Thierkörper.* 1894, p. 182.

— — *Antitoxintherapeutische Probleme.* Fortschritte der Medic., 1897, nº 1.

6. CATTERINA : Centralbl. f. Bakteriolog., 1892, XII, p. 402.
7. NISSEN : *Ueber die toxische Wirkung des Blutes.* Deutsche medic. Wochenschr., 1892. nº 2.
8. KARTULIS : *Verhalten des Tetanusgiftes im Körper.* Inaugur. Dissertat. Berlin, 1893; Centralblatt f. Bakteriolog., 1894, vol. XV, p. 180.
9. ASAKAWA : *Die Basis der natürlichen Immunität des Huhns gegen Tetanus.* Centralbl. f. Bakteriolog., 1898, vol. XXIV, p. 166 et 234.
10. COURMONT et DOYON : *Du sort de la toxine tétanique chez la grenouille froide ou chauffée.* Comptes rendus de la Soc. de Biolog., 1898, 21 décembre; Journal de physiologie et de pathologie générale, 1899, t. I.
11. BLUMENTHAL : *Ueber die Veränderungen des Tetanusgiftes im Thierkörper und seine Beziehung zum Antitoxin.* Centralbl. f. Bakteriolog., 1898, vol. XXIII, p. 950 et Deutsche medic. Wochenschr., 1898, nº 2.
12. QUADU : *Sulla presenza del veleno tetanico nel sangue.* Riform. medic., 1894, nº 241.

13. DÖNITZ : *Ueber das Antitoxin des Tetanus.* Deutsche medic. Wochenschr., 1897, nº 27, p. 428.

— — *Ueber die Grenzen der Wirksamkeit des Diphterie-Heilserums.* Arch. internat. de Pharmacodynamie, 1899, vol. V, p. 425.

14. BOMSTEIN : *Ueber das Schicksal des Diphterietoxins und Antitoxins im Tierorganismus.* Centralblatt f. Bakteriologie, 1897, XXII, nº 20—21; 1898, XXIII, p. 785.

15. COURMONT et DOYON : *La substance toxique qu'engendre le tétanos, etc.* 1re note et suivantes, 1893-1898.

— — *Etude expérimentale sur les urines tétaniques.* 6e Congrès français de médecine interne à Montpellier, 1898.

— — *Tétanos de la grenouille et température ambiante.* Comptes-rendus de la Soc. de Biolog., 26 mars 1898; Journal de physiologie et de pathologie générale, 1899, nº 1, p. 11.

16. BABES et PUSCARIU : *Versuche über Tetanus.* Centralbl. f. Bakteriolog., vol. VIII, p. 73.

17. BUSCHKE et OERGEL : *Beitrag zur Kenntniss des Tetanus.* Deutsche medic. Wochenschr., 1893, p. 151.

18. BRUNNER : *Experimentelle und klinische Studien über den Kopftetanus.* Beiträge zur klin. Chirurg., 1894, XII, p. 560.

19. LANDAU : *Des modifications de la toxine tétanique dans l'organisme.* Communication à la Société de Médecine interne de Berlin, le 7 fév. 1898.

20. C. BRUNNER : *Die bisherigen Resultate experimenteller Untersuchungen über die Art der Wirkung des Tetanusgiftes auf das Nervensystem.* Deutsche medic. Wochenschr., 1894, nº 5, p. 100—103.

21. BRUNNER et USCHINSKY : Ibid.

22. DZIERGOWSKY et ONUFROWICZ : *Recherches expérimentales sur la question de savoir comment certains organes se comportent à l'égard des toxines diphtériques.* Archives des sciences biolog. de St Pétersbourg, t. VI, nº 1.

23. BLUMENTHAL : Voir 11.

— — *Weiterer Beitrag zur Kenntniss des Tetanusgiftes.* Zeitschrift f. klin. Medic., 1896, p. 539.

24. G. BRUNNER : *Recherches sur l'action des poisons bactériens et végétaux.* Arch. des sciences biolog. de St Pétersbourg, 1898, vol. VI, nº 2.

25. CHARRIN : Comptes rendus de la Soc. Biolog., 21 mars 1896; Presse médicale, 25 mars 1896; Revue générale des sciences pures et appliquées, 1895, p. 24—32.

26. FERMI : *Weitere Versuche über tryptische Fermente der Mikroorganismen.* Centralblatt f. Bakteriolog., 1891, X, p. 401.
27. FERMI et PERNOSSI : *Ueber Tetanusgift.* Zeitschrift f. Hyg. und Infektionskrankh., 1894, p. 385.
28. BRIEGER et FRAENKEL : *Untersuchungen über Bakteriengifte.* Berliner klin. Wochenschr., 1890; refer. in Deutsche med. Wochenschrift, 1890, nº 25.
29. KALININ : *Untersuchungen über die Latenzperiode der Fieberkrankheiten.* Centralblatt für allgem. Pathol. und pathol. Anatom., 1897, vol. VIII, p. 518.
30. O. DECROLY : *Etude de l'action des toxines et antitoxines sur la nutrition générale.* Archives internationales de Pharmacodynamie, vol. IV, 1898, p. 385.
31. CHARRIN et CLAUDE : *La botuline,* etc. Arch. int. Pharm. et Thér., 1898, vol. IV, p. 491.
32. CLAUDE BERNARD : *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses.* 1857, p. 382; HEYMANS et MASOIN : *Etude physiologique des dinitriles normaux.* Arch. de Pharmacodyn., vol. III, p. 77.
33. DASTRE et LOYE : Comptes rendus de la Soc. de Biologie, 1889, p. 261.
34. ENRIQUEZ et HALLION : *Injection intravasculaire d'eau salée dans l'intoxication diphtérique expérimentale.* Ibid., 11 juillet 1896, p. 757.
35. LEJARS : *Lavage du sang dans les infections chirurgicales.* Ibid., 9 mai 1896, p. 461; Presse médicale, 1er janvier 1897.
36. BOSQ et VEDEL : *Infections expérimentales et injection intraveineuse massive de solution physiologique.* Comptes rendus de la Soc. de Biolog., XXVIII, 5, p. 320; id., 4 juillet 1896, p. 733; ibid., 736.
37. POZZI : *Injection de sérum artificiel dans les septicémies opératoires et puerpérales.* Presse Médicale, 4 janvier 1897.
38. JAYLE : *Injection intraveineuse de sérum artificiel.* Ibid.
39. CLAISSE : *Modification de la leucocytose dans les infections par l'injection de solution physiologique.* Comptes rendus de la Soc. de Biolog., 18 juillet 1896, p. 806.
40. ROGER : *Injection intraveineuse d'eau salée dans l'empoisonnement strychnique.* Ibid., 14 novembre 1896.
41. CHASSEVANT : Ibid., 1896, p. 499.
42. CARION et HALLION : Ibid., 1896, 5 décembre.
43. DELBET : *Hematocathartise dans les pyélites et les hémorrhagies.* Presse médic., 6 janvier 1897.

44. ZAGARI e CALABRESE : *Ulteriori recherche cliniche e experimentali sulla toxina ed antitoxina difterica*. Giornale della Sc. medic. Vol. XVII.

45. DZIERGOWSKY : *Ueber den Gehalt an Antitoxin in den Körperflüssigkeiten und den einzelnen Organen gegen Diphterieimmunisirter Pferde*. Arch. f. experiment. Path. und Pharmakolog., 1897, p. 213.

Gand, juillet 1899.

Laboratorio di Materia medica della R. Universita' di Torino
Diretto dal Prof. Piero Giacosa.

La diminuita alcalinità del sangue e la resistenza dell'atropina.

Ricerche sperimentali del

Dott. LORENZO SCOFONE
Assistente.

L'importanza dell'alcalinità degli umori come mezzo di difesa dell'organismo contro le auto-intossicazioni e le infezioni è ora universalmente amessa.

Anche le immunità naturali che certe specie animali presentano per determinate infezioni, sono fino ad un certo punto legate al grado di alcalinità del sangue. Abbassando questo grado di alcalinità con mezzi artificiali (iniezione di acidi diversi, cloralio, alcool, ecc.) si diminuisce o si abolisce l'immunità naturale. Esiste a questo proposito una copiosa letteratura.

Per Roux e Nocard l'acido agisce diminuendo in questi casi la resistenza del substrato organico e non esaltando la virulenza dell'agente patogeno.

Come per le infezioni, anche per i veleni di natura vegetale troviamo tra i comuni animali da esperimento, esempi a tutti noti di grande resistenza, di relativa immunità.

E' notissima la resistenza che gli erbivori in generale ed i rosicchianti in particolare offrono all'atropina.

I conigli possono nutrirsi per un tempo lungo unicamente con foglie di belladonna; ad Haekel riusci' di allevare alcune generazioni di congli e di topi, e di farli riprodurre nutrendoli quasi esclusivamente nella buona stagione con foglie e radici di belladonna, giusquiamo e stramonio.

Per uccidere un coniglio di media grossezza occorre un grammo di

atropina, e la dose media necessaria ad uccidere 100 gr. di cavia è di 50 milligrammi, dose che basta ad uccidere un uomo.

Il sangue di questi animali ha un'alto grado di alcalinità, e da quanto ho detto prima, per quanto siano grandi le differenze fra tossine batteriche ed alcaloidi, non era illogico il pensare che potesse esservi una certa relazione fra l'alcalinità del sangue e la resistenza di questi animali all'atropina.

L'idea del resto non è nuova e RABUTEAU supponeva già che la resistenza della cavia alla atropina fosse dovuta all'alto grado di alcalinità del sangue di questo animale.

Nè RABUTEAU nè altri che io mi sappia hanno fatto a questo proposito ricerche sperimentali, ed a me è parso non privo di interesse il vedere se questa ipotesi del RABUTEAU potesse ricevere conferma dai fatti.

Mia prima cura è stata quella di cercare una sostanza che pure abbassando l'alcalinità del sangue non fosse tossica alle dosi e nei modi di somministrazone da me usati e non esercitasse per quanto era possibile azione secondaria.

Il problema non è del tutto semplice come a prima vista potrebbe apparire. Gli erbivori come è noto sopportano male l'introduzione di acidi nell'organismo. Non ho creduto di valermi, come taluni sperimentatori nè dell'alcool nè del cloralio.

Ho provato l'acido lattico ma alcune esperienze preliminari mi convinsero che non rispondeva ai postulati che mi ero proposto.

L'acido tartarico mi diede da principio risultati migliori.

Iniettato sotto cute in dosi da 0,01 a 0,02 per 100 grammi di cavia, pareva bene tollerato, e l'alcalinità del sangue dosata col metodo di LIMBECK si mostrava considerevolmente diminuita.

Iniettando nelle cavie prima acido tartarico, e poi dopo un tempo variabile da un quarto d'ora a mezz'ora solfato di atropina, morivano in poche ore per dosi di gr. 0,02—0,03 per cento di peso mentre gli animali di controllo non presentavano sintomi speciali.

Quando pero' fatte appena poche esperienze di orientamento, ho voluto iniettare con acido tartarico un grande numero di cavie ho dovuto convincermi che questo metodo non era cosi e innocuo come si era mostrato nelle prime esperienze.

Una buona parte degli animali cosi' trattati vennero a morte in un periodo da uno a dodici giorni.

La morte aveva luogo naturalmente in un tempo molto più lungo che non negli animali iniettati contemporaneamente con solfato di atropina e

con sintomi diversi; ma non mi parve ad ogni modo di essere in condizioni sperimentali favorevoli. Era legittimo il sospetto che più che di una semplice diminuzione di resistenza dell'organismo potesse trattarsi del sommarsi di due intossicazioni.

Ho provato per ultimo l'acido citrico di cui un recente lavoro del SABBATTANI (1) ha posto in luce la scarsa potenza tossica.

Iniettato sotto cute in dosi non troppo forti e in soluzione diluita non dà fenomeni nè generali nè locali.

Dopo parecchi tentativi ho finito per attenermi alla dose di gr. 0,01 per 100 peso, in soluzione al 0,5 %.

A queste dosi l'acido citrico è benissimo tollerato dalle cavie. Molti animali del resto sopportano l'acido citrico a dosi molto superiori.

Riporto il protocollo di qualcuna fra le numerose esperienze fatte a questo proposito.

Cavia N. 5.

Peso gr. 363.

Emomet (Flaish) 75.

10/4 Iniezione di gr. 0,035 di acido citrico in soluzione al 0,5 %.

Nessun fenomeno speciale.

11/4 animale normale.

12/4—13/4 animale normale.

14/4 condizioni normali.

Peso 367. Emomet 60—65.

15/4

16/4 animale sempre in stato perfettamente normale.

17/4 » » » »

18/4 » » » »

21/4 La cavia è in ottime condizioni. Ha aumentato di peso.

Peso gr. 405.

Cavia N. 60.

Peso 405.

Emomet 70.

10/4 Iniezione di gr. 0,04 di acido citrico in soluzione da 0,5 %.

Nessun fenomeno degno di nota.

11—12—13/4 Nessun fenomeno, l'animale appare affatto normale.

14/4 animale normale.

(1) R. Accademia delle Scienze di Torino, 1899.

Peso gr. 400.

Emomet 75.

15—17—18 animale in buone condizioni, leggere oscillazioni di peso.

21/4 L'animale è sempre in ottime condizioni. Peso gr. 412.

Cavia N. 60.

Peso 324.

24/2 Iniezione di gr. 0,01 di acido citrico in soluzione al 0,5 per cento. Poco dopo qualche leggero sussulto muscolare nessun altro fenomeno.

25/2 Altra iniezione di gr. 0,01 di acido citrico.

2/3 Iniezione di gr. 0,03 di acido citrico. Leggere grida.

3/3 animale normale.

Viene tenuto in osservazione fino al giorno 20/3. E' sempre in buone condizioni. Peso il 20/3 gr. 359.

Ho dosato in alcuni animali col metodo di LIMBECK l'alcalinità del sangue prima e dopo l'iniezione di acido citrico. I risultati furono diversi a seconda del tempo trascorso tra l'iniezione e il prelevamento del sangue, ed anche a parità di condizioni diversi nei diversi animali.

Naturalmente questi dosaggi non li potevo fare in quegli stessi animali che poi mi avrebbero servito per le esperienze coll'atropina, ma ho sempre avuto cura di farli su cavie scelte a caso fra quelle che erano destinate a queste ricerche e che erano tutte tenute allo stesso regime nelle stesse condizioni.

Senza riportare tabelle di cifre diro' solo che il minimum di alcalinità del sangue lo si riscontro' alle volte tra i dieci ed i quindici minuti alle volte mezz'ora dopo la iniezione. Altre volte, e questo mi parve il caso piu' frequente, dopo mezz'ora l'alcalinità del sangue è tal quale prima della iniezione di acido citrico.

Dirado le iniezioni di atropina tennero dietro immediatamente alle iniezioni di acido citrico. Questo anzi non lo si fece che poche volte allo scopo di vedere se il momento della iniezione non avesse qualche influenza. Ordinariamente si lasciava trascorrere un certo tempo, 15—20—30 minuti tra l'una e l'altra iniezione.

Credo inutile riferire per esteso i protocolli delle esperienze. Il quadro dell'avvelenamento per atropina nella cavia non cambia quando si faccia precedere l'iniezione di acido citrico nelle proporzioni più volte accennate.

Quello che cambia è la dose di alcaloide necessaria a produrre la morte.

Ho già accennato alla dose media mortale di atropina fissata in

gr. 0,05 per 100 gr. di cavia fissata dal Lyvon, dose che ho riconosciuta esatta.

Quando si fa precedere l'iniezione di acido citrico nella proporzione più volte ricordata, la dose media mortale discende a gr. 0,03 per 100 gr. di cavia.

Delle cavie cosi' trattate mori' il 75 %.

Negli animali di controllo iniettati semplicemente con gr. 0,03 di solfato di atropina la mortalità è stata dell' 8 %.

Queste percentuali sono dedotte da oltre 50 esperienze. In ricerche di questo genere i resultati non hanno valore se non fondati su un numero considerovole di osservazioni. Ho fatto un certo numero di saggi con dosi diverse senza ottenere risultati maggiormente dimostrativi.

Quale è l'interpretazione che si deve dare a questo fatto?

Si puo' ritenere sperimentalmente dimostrata l'ipotesi di Rabuteau? In altre parole esiste un nesso diretto tra il grado d'alcalinità del sangue e la resistenza all'atropina?

Non oserei affermarlo in modo assoluto.

Ho già fatto osservare come parecchie volte dopo mezz'ora dall'iniezione dell'acido non sia più dimostrabile una diminuzione nell'alcalinità del sangue. Malgrado questo molte delle cavie che morirono per una dose di solfato di atropina di 2/5 inferiore alla media mortale avevano ricevuto l'iniezione dell'alcaloide una buona mezz'ora dopo quella dell'acido.

Ritorniamo per un momento alle infezioni da cui abbiamo preso le mosse.

Pasteur raffredda, immergendone le gambe nell'acqua un pollo e vede scomparire l'immunità pel carbonchio. Gibier riscalda le rane immergendole nell'acqua a 35 e le rane cosi' trattate sono recettive pel carbonchio.

Canalis e Morpurgo fanno digiunare polli e piccioni e gli animali cosi' trattati divengono recettivi al virus carbonchioso.

Allo stesso risultato giungono Charrin e Roger coi topi sottoposti colla corsa ad una fatica eccessiva.

Noi sappiamo che gli erbivori resistono male alla introduzione di acidi nel loro organismo. La loro potenzialità nel fabbricare ammoniaca destinata a neutralizzarli è scarsa. Anche quando la quantità di acido è scarsa non tale da superare la potenzialità difensiva normale dell'organismo, e quindi insufficiente a dare fenomeni tossici, puo' essere capace di turbare il normale equilibrio dell'organismo mettendolo in condizioni simili a quelle realizzate nelle sovra ricordate esperienze.

Il problema è complesso ed io non ne ho studiato che un lato.

Solo quando si potesse aumentando l'alcalinità del sangue, aumentare in animali molto sensibili all'atropina, la resistenza a questo alcaloide, si potrebbe ritenere provato un nesso diretto fra alcalinità del sangue e resistenza all'atropina. E di questo argomento spero di potermi occupare prossimamente.

Per ora mi limito a constatare che l'iniezione di un acido in dose per se stessa innocua è capace di diminuire notevolmente la resistenza della cavia all'atropina, pure essendo necessaria sempre dosi relativamente enormi per provocare un avvelenamento mortale.

Torino, Agosto 1899.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PATHOLOGIE ET DE PHARMACODYNAMIE
DE L'UNIVERSITÉ D'AMSTERDAM.

Action physiologique de la méthyl-nitramine

(Contribution à la connaissance du rapport entre la constitution chimique et l'action physiologique)

d'après un travail du Dr G. BELLAAR SPRUYT

PAR

B. J. STOKVIS.

Les nitramines, et dans l'espèce la méthyl-nitramine, appartiennent à une série de substances, dont la composition chimique rationnelle, c'est-à-dire l'arrangement moléculaire, est encore un point en litige. Mon savant collègue et ami Mr le Prof. FRANCHIMONT, de Leide, s'en est occupé depuis longtemps, et c'est lui qui m'a engagé d'en faire examiner les effets physiologiques en vue surtout de l'hypothèse, qui les considère comme des substances, dans lesquelles le groupe NO^2H est contenu à l'état de l'acide nitreux et des nitrites (O = N-O-H). Monsieur le Dr G. BELLAAR SPRUYT s'est acquitté de cette tâche dans mon laboratoire avec un grand zèle, et ses recherches ont abouti à des résultats parfaitement concluants. C'est de ce travail, qui a paru comme thèse de doctorat en médecine, défendue devant la faculté de médecine d'Amsterdam (1), que je me permets de donner ici un exposé sommaire.

(1) G. BELLAAR SPRUYT : *Over de physiologische werking van het methyl-nitramine, in verband met zijne chemische samenstelling*. Amsterdam, J. B. de Bussy, 1898.

Deux mots en premier lieu sur la question chimique en litige. D'après FRANCHIMONT la methyl-nitramine serait constituée selon la formule suivante :

$$\begin{array}{l} CH^3\text{-}N\text{-}N = O_2 \\ \quad\;\;\; | \\ \quad\;\;\, H \end{array}$$

Elle ne contiendrait donc pas le radical hydroxyle OH, tandis que d'après HANTZSCH ce serait précisément le racicale OH qui en ferait la stabilité. HANTZSCH considère la méthyl-nitramine comme constituée de la manière suivante :

$$\begin{array}{l} CH^3\text{-}N\text{-}N = O \\ \quad\;\;\; | \\ \quad\; O\text{-}H \end{array}$$

La question chimique a donc surtout rapport à l'arrangement moléculaire du groupement HNO^2 contenu dans la méthyl-nitramine, à savoir, si l'azote y est lié à de l'hydroxyle, comme dans l'acide nitreux : H-O-N = O, ou bien si cet élément s'y trouve lié à l'oxygène à l'état cyclique $H\text{-}N\left\langle\begin{array}{c} O \\ | \\ O \end{array}\right.$ (ou encore, si l'on admet la pentavalence de l'azote à l'état suivant : $H\text{-}N\begin{array}{c} \diagup\!\!\!\diagup O \\ \diagdown\!\!\!\diagdown O \end{array}\Big)$. Entre ces deux alternatives, le Prof. FRANCHIMONT a délibérément adopté la seconde. Sans contester le caractère acide de la méthyl-nitramine qui se combine avidement avec les alcalis, il prétend que ce caractère n'a rien à voir dans l'espèce avec la présence du groupe OH.

Afin d'élucider de telles questions, rien n'est plus rationnel que de s'en remettre aux résultats de l'expérience physiologique, c'est-à-dire de chercher à connaître la réaction de l'organisme vivant vis-à-vis des substances chimiques, qui prêtent à des controverses. Evidemment, cette connaissance de ce que nous sommes accoutumés à appeler action physiologique, ne pourra jamais vider la question chimique d'une manière générale et définitive, n'étant elle-même en somme que la notion d'une série de réactions chimiques tout-à-fait spéciales. Mais en tous cas elle pourra servir de puissant appui à l'une ou à l'autre manière de voir, surtout dans la question qui nous occupe. Depuis le remarquable travail de LAUDER BRUNTON, nous savons, que les nitrites des radicaux organiques et des alcalis ont une action nettement définie et excessivement facile à reconnaitre. D'un autre côté le travail très exact de SCHADOW a démontré avec une certitude, qui ne laisse rien à désirer, que le nitropentane est une substance à action physiologique peu caractéristique, et absolument différente de celle des nitrites. Eh bien, le nitrite d'amyle et le nitropentane

sont des substances isomères, toutes les deux ayant la constitution élémentaire $C_5H_{11}NO_2$; mais le nitrite d'amyle contient le radical hydroxyle (C_5H_{10}-O-N = O-H), tandis que celui-ci fait défaut dans le nitropentane, substance dans laquelle N se trouve à l'état cyclique $\left(C_4H_{11}\text{-}N\langle{}^{O}_{O}\right)$. Si l'arrangement moléculaire de la méthyl-nitramine correspond à celui du nitropentane, l'action physiologique de cette substance y correspondra de son côté, c'est-à-dire qu'elle sera fort peu caractéristique; s'il correspond au contraire à celui des nitrites, l'action physiologique en sera conforme à celle de ces dernières substances.

Disons tout de suite que, que les résultats des expériences physiologiques ont complètement donné raison à la manière de voir de mon savant collègue de Leide. A l'examen physiologique la méthyl-nitramine n'a montré sous aucun rapport des propriétés correspondantes à celles des nitrites : R-O-N = O H.

Pour contrôler l'action des dernières substances, le Dr Bellaar Spruyt a institué une série d'expériences personnelles avec le nitrite de soude. En effet, le nitrite de soude est la seule substance typique de ce genre, le Na étant parfaitement inoffensif; bien que l'action physiologique des nitrites des radicaux organiques soit parfaitement établie, elle ne saurait nous servir dans l'espèce, parce que dans leur action le radical lui-même peut et doit être en jeu. L'action physiologique des nitrites purs peut être résumée, d'après ces recherches, par les phénomènes suivants :

1° Les nitrites purs changent l'hémoglobine du sang en méthémoglobine.

2° Administrés par injection intraveineuse, les nitrites font baisser la pression sanguine chez les mammifères.

3° Administrés par injection sous-cutanés, ils déterminent chez les grenouilles une paralysie du système nerveux central et des muscles.

4° Les nitrites affaiblissent d'une manière prompte les contractions du cœur isolé de la grenouille, lorsqu'ils le traversent, dissous dans le sang, qui sert à le nourrir. Ils ne font jamais augmenter la fréquence des pulsations (souvent on observe au contraire un ralentissement).

5° L'injection sous-cutanée des nitrites chez les grenouilles et l'injection intraveineuse chez les lapins ont une influence bien marquée sur la respiration, qui se ralentit d'emblée, en administrant de doses fortes, tandis que des doses faibles l'accélèrent d'abord, pour la ralentir ensuite.

6° Les nitrites purs déterminent des convulsions tant chez les mammifères, que chez les animaux à sang froid.

Voici maintenant le résultat des expériences, faites avec la méthyl-nitramine. Cette substance ne fût administrée, qu'après avoir été neutralisée soigneusement avec une solution de soude caustique (au dixième de la solution normale). On l'employa donc à l'état de méthyl-nitramine sodique.

La première série d'expériences se rapporta à la recherche de son action sur le sang, qui fût nulle. Même des quantités assez grandes ne furent pas à même de transformer l'hémoglobine en méthémoglobine.

Dans une seconde série d'expériences, faites sur les grenouilles, la méthyl-nitramine se montra pour ces animaux comme une substance presque inoffensive, qui, bien que ralentissant un peu la respiration, ne détermina aucun symptôme de paralysie, de sorte que les animaux, soumis à l'expérience, se rétablirent complètement après quelques heures.

Dans une troisième série, le cœur isolé de la grenouille fut soumis au parcours du sang, contenant de la méthyl-nitramine sodique. L'on n'observa ni affaiblissement du cœur, ni abaissement de la pression sanguine.

Dans une dernière série d'expériences, enfin, la méthyl-nitramine sodique fut injectée dans un vaisseau veineux du lapin. La pression sanguine monta, au lieu de s'abaisser, et même après des doses fortes les animaux se remirent parfaitement dans l'espace de 24 heures, à l'exception d'une inflammation légère des reins.

Les expériences du Dr BELLAAR SPRUYT justifient donc la conclusion, que l'action physiologique de la méthyl-nitramine ne correspond sous aucun rapport à celle des nitrites, et que l'hypothèse de HANTZSCH, à propos de l'arrangement moléculaire chimique de cette substance, ne peut être admise.

Septembre 1899.

Travail du Laboratoire de M. le Professeur Arloing.

Recherches expérimentales de Pharmacodynamie sur la Coque du Levant et la Picrotoxine.

Applications à la Toxicologie et à la Thérapeutique

PAR

L. GUINARD & F. DUMAREST

Chargé du Cours de Thérapeutique générale à l'Ecole Vétérinaire.
Chef des travaux de Thérapeutique à la Faculté de Médecine de l'Université de Lyon.

Ancien interne des Hôpitaux de Lyon.
Médecin-Directeur du Sanatorium d'Hauteville (Ain).

(Mémoire couronné par l'Académie de Médecine. — Prix Orfila 1898.)

Introduction.

« *La physiologie est le pivot scientifique de la médecine.* »
Cl. Bernard.

S'il est vrai de la thérapeutique qu'elle doit être physiologique, c'est plus vrai encore, malgré le paradoxe apparent, de la toxicologie. L'on ne sera donc pas surpris de la place prépondérante accordée, dans la présente étude, aux recherches physiologiques et pharmacodynamiques. Nous avons estimé en effet cette conception être la plus adéquate au sujet proposé, en tant surtout que les applications thérapeutiques, lorsqu'elles doivent être tentées avec des substances aussi actives que la picrotoxine, seraient inexcusables, si elles ne s'appuyaient pas sur la notion, aussi exacte et complète que possible, des actions pharmacodynamiques.

Or, en ce qui concerne la coque du Levant et sa toxicologie, bien des

points étaient encore entourés d'obscurités; la preuve en est dans les réserves qu'apportent à tout instant à leurs affirmations les auteurs qui traitent de ce sujet.

Sans avoir la prétention de tout élucider, nous pensons avoir rassemblé quelques données offrant des garanties sérieuses de précision scientifique. Grâce à l'emploi de la méthode graphique, il nous a été possible de contrôler les données expérimentales sur les points essentiels de l'étude de la picrotoxine, en ce qui concerne notamment celles de ses actions qui ont servi de point de départ ou de justification à des applications thérapeutiques, actions cardiaques et vasculaires, action sur les muscles, et surtout recherche des antagonismes. On jugera si le résultat nous a donné raison scientifiquement.

Il ne nous a pas, en tous cas, donné confiance thérapeutiquement. Pour nous, la picrotoxine est, avant tout, un poison redoutable, infiniment difficile à neutraliser dans ses effets; c'est un remède discutable dans toutes les applications qui en ont été faites, et dont la connaissance physiologique fait mal augurer de tentatives nouvelles, qu'elle ne suggère d'ailleurs pas. Nous nous expliquerons du reste sur cette opinion, non sans réserver toutefois à cet égard les droits imprescriptibles de la clinique, qui juge seule en dernier ressort, mais exige pour cela la sanction du temps et l'impartialité de l'observation.

Cette même impartialité, nous nous sommes efforcés de l'apporter à nos expériences, soit en nous gardant des causes d'erreur dans la mesure du possible, soit en reproduisant dans des conditions variées celles dont le résultat n'apparaissait pas d'abord clairement.

Nos efforts ont porté surtout sur la picrotoxine, convaincus que nous avons été par nos essais qu'elle est le seul principe vraiment actif de la coque, et que les données établies avec l'une restent applicables à l'autre, absolument en toxicologie, très probablement en thérapeutique.

Aussi, pour la facilité de l'exposition, nous demandons l'autorisation d'intervertir l'ordre naturel des facteurs, et de présenter en premier lieu nos recherches sur la picrotoxine, disposition que nous semble justifier du reste l'importance relative des deux parties.

Tout en mentionnant de façon aussi complète que possible, quoique succincte, les recherches qui ont précédé les nôtres, nous nous sommes abstenus d'entrer dans des développements qui eûssent alourdi inutilement notre marche, et risqué de surcharger une étude qui n'est guère qu'un exposé de faits. Or si, à cette manière, l'intérêt scientifique trouve une sauvegarde, c'est un peu aux dépens de la patience du lecteur.

Esquisse historique.

L'histoire d'un remède n'est souvent, à ses orignes, que l'histoire d'un poison. Ainsi en est-il de la coque du Levant qui, malgré les tentatives faites, n'est pas encore sortie sûrement de cette première phase, et dont on ne peut dire avec certitude si elle abordera heureusement la seconde, et si elle parviendra à affronter avec avantage l'épreuve difficile, mais définitive, de la clinique.

La coque du Levant s'est introduite dans la matière médicale d'une façon en quelque sorte frauduleuse : c'est en effet, comme on sait, sous le patronage des contrebandiers de la pêche et des falsificateurs de la bière que fut importé en Europe le fruit de l'*Anamirta Cocculus,* et les premières mesures prises à son égard ont été de nature répressive (1).

On affirme cependant que les empiriques hindous, les habitants des Moluques, de Malabar, lui attribuent, depuis des âges lointains, des vertus curatives aussi vagues qu'étendues. On attribue aussi à deux médecins arabes du X[e] siècle, AVICENNE et SÉRAPION, le mérite de lui avoir découvert des propriétés thérapeutiques (SPRENGEL, PEREIRA).

Tout ceci est un peu légendaire. Les premières notions scientifiques sur la question, d'ordre d'abord toxicologique, remontent à CONRAD BRUNNER qui, en 1677, observa les effets produits sur le chien et le chat par l'ingestion de poudre de coque, et décrivit le premier les propriétés convulsivantes de ce produit (2).

Au début de ce siècle, la pharmacologie commence à bénéficier des progrès de la chimie. C'est GOUPIL qui, en 1807, localise le principe actif dans l'amande, à l'exclusion de la coque, et le classe dans les poisons narcotico-âcres (3). Quatre ans plus tard, BOULLAY parvient à l'isoler et lui donne le nom de picrotoxine, qui signifie à la fois son amertume (πικρον) et la violence de son action nocive (τοξικον) (4).

Les bases étaient désormais posées. L'étude toxicologique fut reprise peu après par ORFILA, qui donna une théorie de l'action physiologique du poison, théorie développée en 1815 dans la thèse de COURRAUT (5). Des importantes expériences du maître est issue l'interprétation *nerveuse;* mais

(1) CHEVALLIER : *De la nécessité de réglementer la vente de la coque du Levant.* Annales d'hygiène, 1843.

(2) C. BRUNNER : *Ephémérides des curieux de la nature,* 1688.

(3) GOUPIL : Bulletin Soc. de Médecine, 1807.

(4) BOULLAY : Annales de Chimie, 1811 ; Bulletin de Pharmacie, t. IV.

(5) COURRAUT : Thèse de Paris, 1815.

nous ne saurions entrer maintenant dans leur détail, n'ayant en vue dans ce chapitre que les grandes lignes de l'historique.

L'analyse chimique de la coque, effectuée par BOULLAY, fut reprise par LECANU et CASASECA(1) mais surtout par PELLETIER et COUERBE qui donnèrent, en 1827-1834, une analyse où figure, pour la première fois, la ménispermine, principe cristallin peu actif, provenant de l'enveloppe(2) de la graine.

Au cours des importants travaux physiologique qui se sont succédés depuis cette époque, les qualités toxique de la coque et de la picrotoxine, identiques d'ailleurs, leur intensité mise à part, se sont peu à peu précisées.

ORFILA avait vu en elles des poisons du système nerveux tout entier, et les avait différenciées des narcotico-âcres, pour les rapprocher du camphre.

MORTIMER GLOVER(3) reprit, en 1851, les expériences d'ORFILA, et, se basant sur les phénomènes de congestion encéphalique et d'épanchement ventriculaire observés dans ses autopsies, crut pouvoir limiter l'action du poison au cervelet et aux tubercules quadrijumeaux, à l'exclusion du cerveau. Cette opinion fut aussitôt contestée par W. BONNEFIN(4), qui exposa une théorie d'influence exclusivement motrice, respectant les muscles, les nerfs et les centres sensitifs, pour porter tout son effet sur les centres réflexes médullaires. Convaincu que les convulsions n'apparaissaient jamais en l'absence d'excitation extérieure, il en fit un excito-réflexe.

Frappé de ces divergences, CAYRADE(5) voulut reprendre l'étude physiologique de ses devanciers. Il crût voir se produire des convulsions dans les membres de la grenouille, après section de la moëlle ***au dessous*** du bulbe, et ligature des artères périphériques. Il conclut en se rangeant à l'opinion de BONNEFIN, et en localisant essentiellement sur les centres réflexes médullaires l'activité du poison, sauf à réserver une participation secondaire du cerveau, du cervelet et des tubercules. A côté de ces interprétations discutables, on trouve dans le travail de CAYRADE un bon exposé du tableau de l'empoisonnement picrotoxique chez le chien, le lapin, la grenouille et les poissons.

---

(1) Journal de Pharmacie, t. XII, 1826.
(2) Académie de Médecine, 1827.
(3) GLOVER : *The Lancet*, 1851.
(4) WILLIAM BONNEFIN : Thèse de Paris, 1851.
(5) CAYRADE : *Les poisons convulsivants*. Rodez, 1866.

Avec le mémoire de PLANAT (1875)(1), nous entrons dans la voie toute moderne de la thérapeutique physiologique. Grâce à des recherches méthodiquement conduites, portant successivement sur plusieurs séries animales et sur les diverses fonctions de la vie, cet expérimentateur put arriver à établir l'électivité bulbaire de la picrotoxine. De cette notion une fois acquise, et aussi de l'action sédative qu'il vit le poison exercer sur la circulation capillaire sanguine, il déduisait des applications thérapeutiques aux névroses convulsives, l'épilepsie notamment, applications dont l'expérience lui sembla corroborer l'opportunité, en dépit de leur caractère paradoxal. Dans des travaux ultérieurs, le même auteur est revenu sur cette question, et a modifié un peu son opinion première, — quant à l'identité d'action de la teinture de coque et de la picrotoxine, — pour donner définitivement sa préférence au premier de ces produits.

Au moment où PLANAT publiait ses premières recherches, un travail sur la picrotoxine paraissait en Angleterre, sous la signature de CRICHTON-BROWNE (2). Pour cet auteur, l'intoxication picrotoxique est de tous points assimilable à l'épilepsie classique, et c'est à l'emploi frauduleux de la coque du Levant qu'est due l'épilepsie des buveurs de bière. Les phénomènes convulsifs seraient sous la dépendance des centres moteurs cérébraux, frappés en premier lieu; la protubérance et la moëlle allongée ne seraient atteintes que secondairement.

On doit aussi à CRICHTON-BROWNE l'étude de l'antagonisme chloralique; pour lui, l'hydrate de chloral est le spécifique de l'intoxication picrotoxique, idée confirmée par les recherches d'AMAGAT (3).

Enfin, en 1882, VULPIAN (4) est venu consacrer et établir sur des bases certaines la doctrine de l'action bulbaire exclusive de la picrotoxine, en montrant que l'ablation secondaire de toutes les parties de l'encéphale autres que le bulbe ne modifie en rien les phénomènes convulsifs, et que, par contre, la section de la moëlle les fait disparaître dans les territoires nerveux sous-jacents, contrairement à l'opinion de BONNEFIN et d'autres auteurs plus récents (ROVIGHI et SANTINI (5), CHIRONE et TESTA (6)).

(1) PLANAT : Journal de thérapeutique, 1875; Nice médical., 1877-1881; Acad. de Médecine, 1897.

(2) CRICHTON-BROWNE : Journal de thérapeutique, 1876. p. 153.

(3) AMAGAT : *Antagonismes en thérapeutique.* Journal de thérap., 1875, p. 543.

(4) VULPIAN : *Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses.* Paris. 1882.

(5) ROVIGHI et SANTINI : Florence, 1882 et Hayem, 1884, vol. 24.

(6) CHIRONE et TESTA : Annali di méd. et chir., 1881.

Par ce fait, la picrotoxine se trouve nettement différenciée de la strychnine.

Nous n'avons eu en vue, dans ce court exposé historique, qui n'a nulle prétention à être complet, que d'établir les principales phases doctrinales par lesquelles a passé l'étude toxico-physiologique de la coque du Levant et de son principe actif, en tant que nous y trouvions la base naturelle, les points de départ et de direction de nos propres recherches. Ces notions et d'autres, acquises par nos devanciers, trouveront leur développement et leur complément d'une façon plus opportune, en regard des faits particuliers dont elles éclaireront l'exposé et faciliteront l'interprétation.

La Picrotoxine.

I. — CARACTÈRES PHYSIQUES ET CHIMIQUES.

Extraite de la coque par différents procédés, tous basés sur sa solubilité alcoolique, la picrotoxine se présente sous la forme d'une substance cristalline, incolore, neutre ou faiblement acide, sans odeur, mais d'une amertume excessive. Elle est peu soluble dans l'eau (150 parties) plus soluble dans l'alcool et l'éther. L'acide azotique la transforme en acide oxalique; elle réduit la liqueur cupro-potassique et prend, au contact de l'acide sulfurique, une couleur jaune orange.

Sa composition et sa nature ne sont pas rigoureusement définies. La formule primitive de BOULLAY ($C^{18}H^{10}O^{18}$) a subi des modifications entre les mains des divers chimistes. ORFILA donnait $C^{12}H^{7}O^{3}$, PELLETIER et COUERBE $C^{12}H^{14}O^{5}$, OPPERMANN et REGNAULT $C^{10}H^{12}O^{4}$, et enfin SCHMIDT et LŒWENHARDT $C^{36}H^{40}O^{16}$. D'après SOULIER (1), elle se range à côté de la digitaline et de la cannabinone parmi les pseudo-alcaloïdes; elle constitue un des groupes de la série Toxinique (TOXINREIHE) de Schmiedeberg, qui comprend les *nervins ni azotés ni basiques*. Elle est capable en effet de se combiner avec certains alcaloïdes alcalins (quinine, strychnine, morphine), en formant des sels (picrotoxates).

Selon BARTH et KRETSCHY, elle serait un mélange de 3 ou 4 substances, parmi lesquelles se trouveraient la picrotine, amère et non toxique, et l'anamirtine, ni amère ni toxique. La picrotine a été décrite d'autre part par PATERNO et OGLIALORO comme un hydrate de picrotoxide. Ces données n'ont d'ailleurs rien de définitif.

---

(1) SOULIER : Traité de thérapeutique, t. I, p. 618.

Quoi qu'il en soit, la proportion de substance active dans la coque serait d'environ 5 %.

Au court des recherches qui vont suivre, nous avons utilisé une solution hydro-alcoolique de picrotoxine, de la formule suivante :

Alcool à 90°	àà 100 grammes.
Eau distillée	
Picrotoxine	1 gramme.

Quelques essais ont été faits avec une solution aqueuse saturée, non dosée : mention en sera faite.

II. — Degré toxique.

Le pouvoir toxique d'une substance varie suivant son mode d'introduction dans l'organisme, suivant l'espèce observée et aussi, dans une même espèce, suivant le sujet. Pour ces raisons, son évaluation ne saurait être qu'approximative.

Il faut distinguer également *l'équivalent toxique vrai,* quantité suffisante pour tuer par elle-même dans un bref délai un kilogramme de matière vivante, de *l'équivalent expérimental,* quantité nécessaire pour amener la mort *immédiate,* celui-ci toujours supérieur au premier.

Nous avons recherché la toxicité expérimentale sur le lapin par la méthode de l'injection intrajugulaire continue à basse pression, suivant la technique que nous avions adoptée pour nos essais sur la toxicité des urines(1) et du sérum(2), technique qu'il serait oiseux de décrire ici, et que l'expérience nous a montrée réunir un maximum de garanties.

Expérience I.

Un lapin russe, pesant 1820 gr., reçoit en injection dans la veine jugulaire, sous pression faible et constante, et la rapidité de pénétration du liquide ne dépassant pas un centimètre cube à la minute, une solution de picrotoxine préparée par dilution de notre solution alcoolique à 1 %, de façon à ce que, 0,05 centigr. étant contenus dans 50 gr., un centimètre cube représente 1 milligramme. (Bouchard a montré que la présence de l'alcool à ce degré de dilution, dans le liquide d'injection, est sans importance.)

Les premières décharges convulsives se produisent au 8e c.c. Aussitôt la cornée est insensible : cependant il ne succombe qu'au 45e c.c., ayant reçu par conséquent 45 mgr. de picrotoxine.

Coefficient toxique pour 1 kgr. = 0,0247 gr.

---

(1) L. Guinard : *Toxicité des urines.* Soc. de Biologie, 1893.

(2) F. Dumarest : *Toxicité du sérum sanguin.* Thèse de Lyon, 1897.

Nous avons fait un essai comparatif avec de la teinture de coque, qu'il nous semble avantageux de rapprocher de l'expérience précédente :

Expérience II.

10 c.c. de teinture de coque sont mélangés à 90 c.c. d'eau distillée. Ce liquide est injecté lentement dans la jugulaire d'un lapin russe de 2400 gr.

Les premières convulsions apparaissent à 20 c.c., plus violentes que dans l'essai précédent. L'animal succombe à 81 c.c., représentant 8,1 c.c. de teinture alcoolique.

Soit : *Coefficient toxique pour 1 kgr. = 3.37 en c.c.*

D'après ces données, 1 c.c, de teinture alcoolique représenterait 0,0071 gr. de picrotoxine, et, au point de vue de l'équivalence toxique, un gramme de picrotoxine correspondrait à 136,4 c.c. de teinture de coque du Levant(1).

Cet équivalent expérimental est évidemment beaucoup trop élevé : il reste en effet subordonné à la rapidité d'imprégnation. L'expérience suivante va nous permettre de nous faire une idée de la toxicité *réelle,* chez le cobaye.

Expérience III.

On prend 6 cobayes, auxquels on pratique, dans le tissu cellulaire de la cuisse, une injection de solution hydro-alcoolique de picrotoxine à 1/200, contenant par conséquent 1/2 centgr. par c. c., suivant la graduation suivante :

Cobaye 1 : 1060 gr. Reçoit 1/3 de c.c. à 2 h. 44', soit 1,5 mgr. par kgr. A 3 h. 15' se produisent des secousses de la tête, sous forme de tremblement antéro-postérieur. L'animal morsille en faisant un bruit de castagnettes : il s'affaisse sur le train postérieur, le museau contre terre : parfois il se redresse comme pour « faire le beau ». Quelques mouvements alternatifs de pattes de devant, mais passagers.

A 4 h. 5', plus de mouvements anormaux : l'équilibre reste un peu incertain.

A 4 h. 35', tout symptôme a disparu.

Cobaye 2 : 685 gr. Reçoit 1/3 de c.c. à 2 h. 44', soit 2,2 mgr. par kgr. Le tableau des accidents a été en tout semblable à celui du cobaye 1. Il s'est produit de l'affaissement, des mouvements de la tête et des pattes antérieures, sans véritable crise, d'une façon d'ailleurs simultanée : le début des accidents a eu lieu à 3 h. 15' : l'absorption n'a donc pas été plus rapide. On observe une tendance de l'animal à se redresser, comme s'il voulait tomber en arrière.

A 4 h. 35', tout a disparu.

Le lendemain matin, les deux animaux sont dans l'état normal, et ne présentent plus aucun trouble.

Cobaye 3 : 820 gr. Reçoit 2/3 de c.c. à 2 h. 46' soit 3,9 mgr. par kgr.

Début des accidents de la même façon et à la même heure : mais l'agitation se

(1) Cet essai sera repris plus loin, avec une autre teinture, et nous donnera des résultats différents.

propage plus rapidement aux membres antérieurs : l'animal s'asseoit et se renverse; il est agité et se déplace beaucoup; morsillement continu. Bientôt la démarche devient hésitante : l'animal s'affaisse, s'arrondit en boule. Puis il tombe sur le côté et les membres antérieurs prennent un mouvement alternatif très rapide qui simule la course ; parfois l'animal se redresse et, chassé par ses pattes, tombe en arrière. La crise cesse, puis reprend. *Au bout d'une heure* seulement, les convulsions s'étendent aux membres postérieurs.

A 4 h. 30', les convulsions se ralentissent : le cobaye reste couché sur le côté; secousses rares et modérées.

A 6 h. 30', on quitte le sujet encore vivant : il a dû succomber peu après. La rigidité cadavérique est très accentuée le lendemain matin.

Cobaye 4 : 800 gr. Reçoit 1 c.c. à 3 h. 40', soit 6,2 mgr. par kgr.

A 3 h. 58' se produit une crise convulsive violente : il y a une rémission, puis une reprise; l'animal, en emprosthotonos, tourne vivement autour de son axe transversal, puis commence une course effrénée, entrecoupée de sauts sur place qui semblent provoqués par des décharges électriques; malgré son allure rapide, dûe aux mouvements convulsifs de ses pattes, il offre une raideur du tronc qui l'empêche de se retourner et il se heurte avec violence aux parois de la pièce.

Les interruptions sont courtes et l'animal succombe à 4 h. 15', au milieu de convulsions excessivement violentes.

Cobaye 5 : 830 gr. Reçoit 1 1/3 c.c. à 4 h. 42', soit 7,9 mgr. par kgr.

A 4 h. 50', premiers accidents. De suite, commence une course désordonnée, avec sauts, rotation en tonneau, puis l'animal tombe et reste sur le flanc ; les convulsions se ralentissent, mais *ne présentent à aucun moment d'interruption ;* une écume sanguinolente sort de la bouche, et la mort survient à 5 h. 4'.

Cobaye 6 : 790 gr. Reçoit 1 2/3 c.c. à 4 h. 45', soit 0,01 centigr. par kgr.

A 4 h. 54' débutent de brusques mouvements de recul, puis course rapide et ininterrompue ; l'animal court comme un rat, bondit et se heurte à toutes les parois. Parfois mouvement de rotation antéro-postérieure. *La crise est continue jusqu'à la mort* (4 h. 20').

L'autopsie montre les muscles et les parois intestinales blancs et exsangues, tandis que les viscères sont gorgés de sang, le foie et les poumons congestionnés, le cœur rempli de caillots noirs.

Cette expérience nous montre nettement :

1° Que la dose mortelle pour le cobaye est comprise entre $^1/_3$ et $^2/_3$ de c.c. de notre solution, c'est-à-dire oscille autour de 3 milligrammes par kilogramme d'animal ;

2° Que les accidents sont d'autant plus précoces et plus violents que la dose est plus dépassée ;

3° Que les crises convulsives sont d'autant plus *subintrantes* que la quantité de poison est plus grande. Nos deux derniers animaux n'ont pas présenté de rémission des accidents jusqu'à la mort(1) ;

(1) La discontinuité des crises n'est donc pas, comme on l'a cru, un caractère essentiel du picrotoxisme.

4° Que la picrotoxine offre un tableau symptomatique d'action bulbo-protubérantielle, analogue à celle de l'apomorphine.

Si, au lieu d'introduire la drogue dans le tissu cellulaire, on l'injecte dans une veine, la rapidité et l'intensité des accidents se trouvent considérablement accrues : tel chien résiste à 0,06 centigr. en injection sous-cutanée, tandis que tel autre, de même taille, succombe rapidement à l'inoculation intraveineuse de 0,01 centigr..ORFILA avait constaté déjà que 0,22 centigr. de picrotoxine, introduits dans l'estomac d'un chien, lui donnaient des vomissements et des attaques convulsives, mais ne le tuaient pas; au contraire, l'injection intraveineuse de 0,07 centigr. produisait la mort en 20 minutes.

D'où il résulte que la picrotoxine est un poison à absorption lente, (surtout si on la compare à la généralité des alcaloïdes convulsivants) et à imprégnation peu rapide.

Ajoutons à ce propos qu'il nous a paru, au cours de nos expériences sur la grenouille, que le véhicule n'était pas indifférent; l'alcool semble entraver l'absorption, et les accidents sont plus rapides et plus caractéristiques avec les solutions aqueuses. Ce n'est pas là d'ailleurs, comme nous le verrons, le seul inconvénient des solutions alcooliques.

D'après HUGOUNENQ (1), la dose toxique pour l'homme s'élèverait à à 0,15 ou 0,20 centigr. pour la picrotoxine et 2,50 gr. pour la poudre de coque. On observerait des vomissements, de la diarrhée, du ralentissement de la respiration et du cœur, du tremblement et des convulsions cloniques; la mort serait précédée d'hallucinations et de délire. L'occasion de semblables observations s'est heureusement rarement présentée; GOUPIL avait seulement signalé les accidents gastro-intestinaux résultant de l'ingestion de poissons tués à l'aide de la coque. RAI a rapporté l'observation d'un empoisonnement par cette dernière substance, prise par erreur pour du cubèbe. Ceci nous amène à nous occuper des qualités toxiques, esquissées déjà dans la dernière expérience.

III. — QUALITÉS TOXIQUES.

Nous aurons chemin faisant l'occasion de décrire les phénomènes du picrotoxisme chez différents animaux; ils sont d'ailleurs assez semblables à eux-mêmes. Prenons par exemple un chien.

(1) HUGOUNENQ : Traité des Poisons.

Expérience IV.

Injection sous-cutanée de picrotoxine, en solution hydro-alcoolique, chez un chien en liberté.

Un gros chien noir, de race commune, reçoit à 2 h 55', 0,02 centigr. de picrotoxine, en injection sous-cutanée.

A 4 h., aucun trouble ne s'étant produit, on injecte de nouveau 0,04 centigr.

4 h. 30'. — L'animal semble affaissé, atone, indifférent.

4 h. 45'. — Vomissements, répétés au bout de 10 minutes, suivis de défécation et de miction.

5 h. — L'animal manifeste de l'inquiétude : il se promène, il a des tendances à reculer, comme s'il avait de la faiblesse du train postérieur.

5 h. 15'. — Premières secousses cloniques dans les muscles de la face et des membres antérieurs; nouveaux vomissements; l'animal écume et salive.

5 h. 20'. — Une grande crise clonique se déclare brusquement, d'emblée généralisée, accompagnée de mouvements spasmodiques de la tête, de trismus et de claquement des mâchoires. L'animal a pris tout d'un coup une attitude ramassée en arrière, comme s'il allait bondir, puis il est tombé sur le flanc. Les membres, d'abord raidis en flexion, exécutent des mouvements de course très rapides, coordonnés, puis irréguliers; le tronc est en emprosthotonos, les pattes postérieures ramenées entre les pattes antérieures, qui battent de la sorte le train postérieur. Aspect épileptiforme.

La crise dure 5 minutes, après quoi l'animal se remet sur ses pattes et, sauf un peu d'incertitude dans l'équilibre, semble revenu à l'état normal.

5 h. 45'. — Pas de nouvelle crise, mais le chien semble paraplégié de ses pattes de derrière, et tombe constamment en arrière, s'il essaye de se tenir debout.

6 h. — Nouvelle grande crise. Au début, tonisme du train antérieur, et clonisme du train postérieur; le chien se gratte cette fois avec ses pattes de derrière. Puis clonisme généralisé et incohérent, trismus, bave, etc. Cette crise est suivie d'autres; entre elles, il persiste des contractions cloniques, localisées surtout à la tête, au cou et aux mâchoires, ainsi que des vomissements et des mictions. Parfois mouvements de recul.

Le lendemain, on trouve le chien vivant : il présente toujours de l'incertitude de l'équilibre et une paraplégie persistante des membres postérieurs, mais les convulsions ont cessé. Il se cale au mur pour ne pas tomber.

Deux jours après, le chien reste faible, couché ou debout, dans une atonie complète. Il ne s'alimente pas.

L'animal a succombé après 9 jours : sa paraplégie avait persisté. A l'autopsie, on a trouvé un vaste phlegmon de la paroi thoraco-abdominale gauche, cause évidente de la mort; ne prévoyant pas la survie du sujet, on n'avait pas fait l'antisepsie au moment de l'injection.

Des phénomènes observés au cours de cet essai et des précédents, nous pouvons d'ores et déjà induire que la picrotoxine est un poison moteur. Il importe maintenant de préciser son action en recherchant ses localisations sur les divers agents du mouvement, centres nerveux volontaires et réflexes, nerfs et muscles.

IV. — ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX.

1° *Action initiale.*

Nous avons vu comment certains expérimentateurs (BONNEFIN, CAYRADE), avaient cru pouvoir localiser l'action de la picrotoxine sur les centres médullaires réflexes, et comment VULPIAN s'était inscrit en faux contre leurs conclusions. Nous avons voulu nous faire à cet égard une opinion personnelle.

Expérience V.

A) Une grenouille reçoit dans la patte, *dans le muscle gastro-cnémien*, une certaine quantité de solution *aqueuse* de picrotoxine. Apparition de contractures typiques. L'animal est en pleine crise extensive, lorsqu'on lui coupe la tête *en arrière* du bulbe. *Les crises cessent instantanément*, et la bête prend l'attitude physiologique de la grenouille dont la tête est coupée.

L'excitation du muscle qui a reçu le picrotoxine est *positive*, sans aucune différence avec le muscle normal (1).

B) Même expérience sur trois grenouilles qui reçoivent chacune dans la patte 1/3 de c.c. de la *solution alcoolique*. Les effets sont lents à apparaître. L'injection est renouvelée. Au bout de 20 minutes seulement, apparition des spasmes, qui semblent plus mous qu'avec la solution aqueuse : on dirait que l'alcool entrave les effets. Cependant les animaux présentant des convulsions avec contraction extensive des membres ; la section de la tête faite brusquement fait disparaître instantanément le spasme : la grenouille prend soudainement la position physidogique de rassembler en flexion.

C) La même expérience, répétée avec *la strychnine* (agent médullaire) montre que, après la section de la tête, les accès tétaniques *persistent*.

D) Quatre grenouilles décapitées *préalablement* au dessous du bulbe, sont injectées deux à deux, les unes avec de la picrotoxine, les autres avec de la strychnine. Ces dernières prennent du tétanisme, qui apparaît au moindre contact. Les grenouilles picrotoxinées n'ont pas trace de convulsions, et *l'excitabilité réflexe est identique à celle des grenouilles décapitées et non intoxiquées*.

Cette comparaison avec la strychine est très instructive. Elle montre que la *présence des centres encéphaliques* est absolument nécessaire à la production des accidents picrotoxiques immédiats. Nous allons montrer maintenant que l'imprégnation de ces centres est non seulement la *condition nécessaire*, mais aussi la *condition suffisante*.

Expérience VI.

Sur deux grenouilles, on met à nu les nerfs lombaires se rendant aux membres postérieurs : puis on pratique la *ligature du tronc, en dehors des nerfs* respectés. On fait à ces grenouilles une injection de solution aqueuse de picrotoxine ; chez la première,

(1) Nous reviendrons sur ce fait à un autre point de vue.

l'injection est pratiquée *au dessus de la ligature*, sous la peau du dos; chez la seconde, elle est poussée *sous la peau d'un membre postérieur*.

A) La première offre bientôt *des convulsions généralisées* avec opisthotonos : le transport vasculaire du médicament dans les membres n'est donc pas nécessaire, pour que les accidents s'y produisent.

De plus, le paquet nerveux du côté gauche étant coupé secondairement, les convulsions sont immédiatement suspendues dans le membre intéressé, et persistent dans l'autre. L'intégrité de la conduction nerveuse est donc indispensable et suffisante.

B) La deuxième grenouille n'a présenté *aucune manifestation locale ni générale.* L'examen des muscles ne montre aucune différence dans l'excitabilité musculaire, d'un côté à l'autre.

Dans ce dernier cas, la conductibilité nerveuse centripète était conservée; mais l'action du poison n'ayant pu parvenir aux centres, rien ne s'est produit. Nous avons du reste reproduit cette expérience un grand nombre de fois, avec le même résultat.

Au contraire, si, en pleine intoxication, on supprime tout ou partie de la conductibilité nerveuse centrifuge, sans porter atteinte à la circulation, on voit le territoire nerveux intéressé cesser d'être influencé.

Les centres médullaires réflexes isolés ne sont donc *aucunement influencés :* ils ne s'approvisionnent même pas d'énergie réflexe, lorsqu'on les laisse quelque temps en rapport avec les centres supérieurs, sous le coup de l'intoxication. Ce fait, à cause de son importance, devait être confirmé; c'est à quoi nous avons consacré les expériences suivantes.

Expérience VII.

A) Uu lapin gris étant fixé, on lui dénude la moëlle sur un court trajet dans la région cervicale, de façon à bien la voir. Puis on pratique la trachéotomie, et on place la canule pour la respiration artificielle.

On injecte alors, dans la veine jugulaire, 1/2 centigr. de picrotoxine.

Après le début des convulsions généralisées, on sectionne la moëlle, et on pratique la respiration artificielle.

La *résolution*, à part la tête et le cou, est *immédiatement absolue.* Toutefois, l'animal ne tarde pas à succomber, la dose étant excessive.

B) Sur un autre lapin, en pleine intoxication, on cherche et on coupe le sciatique, et les contractures font place, dans le membre incriminé, à la flaccidité la plus complète.

Parfois, il semble y avoir une contradiction, c'est qu'il y a une cause d'erreur; c'est pourquoi nous donnons les deux expériences suivantes, bien qu'elles soient imparfaites.

Expérience VIII.

Chez un chien carlin de petite taille, les deux pneumogastriques étant isolés, et la canule à trachéotomie fixée, la section de la moëlle est pratiquée au dessous du bulbe, au myélotome, et la respiration artificielle mise en route. Résolution parfaite.

A 3 h. 30', injection dans la jugulaire de 2 c.c. (0,01 centigr. de picrotoxine).

Deux minutes après l'injection se produisent les premiers mouvements convulsifs dans les territoires innervés par les nerfs bulbaires. En même temps, miction, défécation diarrhéique et salivation spumeuse.

Les phénomènes cloniques du côté de la face persistent d'intensité modérée; puis, après un instant, se produit une ébauche de clonisme dans les membres antérieurs. A deux reprises, raideur tétanique en extension. Puis, secousses espacées dans les membres, avec contractions fibrillaires constantes. Les réflexes paraissent exagérés et observent les lois de généralisation; au point excité, se produisent des contractions musculaires très apparentes. Fréquentes contractions du sphincter anal.

L'animal est sacrifié. A *l'autopsie* on constate que *la section de la moëlle a laissé subsister une partie des cordons antérieurs.*

Expérience IX.

Chien de taille moyenne. Même opération préliminaire. Après section de la moëlle, il persiste un instant de la raideur extensive dans les membres, avec contractions fibrillaires.

On fait deux injections successives, intraveineuses, de 0,01 centigr. chacune. Aussitôt se produisent du côté de la face les mêmes phénomènes que dans l'expérience précédente : salivation, strabisme, secousses dans les faciaux et les masséters.

La défécation diarrhéique s'est produite, mais *tardivement*, accompagnée des réflexes ordinaires du côté des pattes de derrière et de la queue.

Les réflexes ne paraissent pas augmentés.

Très passagèrement, quelques ébauches de mouvements convulsifs se sont produits dans les pattes de derrière.

On constate à *l'autopsie* que la moëlle est sectionnée en arrière et au contact du bulbe, qui est un peu intéressé. De plus, *une partie du cordon latéral droit et du pédoncule cérébelleux a gardé sa continuité.*

Désireux de reproduire cette expérience importante, et de nous assurer cette fois toutes les garanties, et inquiétés par ces ébauches de mouvements convulsifs, encore qu'elles puissent à la rigueur être justiciables d'une interprétation différente de l'influence toxique, nous avons procédé de la façon suivante :

Expérience X.

Un chien setter gordon, de taille moyenne, est soumis à l'opération préalable suivante : la moëlle est dénudée dans la région cervicale, sur une étendue suffisante pour être bien vue. On pratique ensuite la trachéotomie, et on place la canule à respiration artificielle.

A 3 h. 56', injection intraveineuse de 1/2 centigr. Après 5 minutes, les accidents convulsifs éclatent, débutant par la tête et bientôt généralisés aux membres.

Au moment où se produit un spasme tétanique, la moëlle est coupé au lieu dénudé. Instantanément, on voit les membres et la queue tomber en résolution flaccide absolue, tandis que du côté de la tête et du cou (nerfs bulbaires), les convulsions persistent avec une extrême intensité.

Pas de défécation.

On remarque quelques secousses cloniques du diaphragme, explicables par ce fait qu'une des racines du phrénique peut prendre naissance au dessus de la section (2e cervicale).

L'excitation du bout central de la moëlle détermine des convulsions du côté de la tête, celle du bout périphérique provoque des mouvements irréguliers.

Les réflexes ne sont pas augmentés.

Tardivement le réflexe de la défécation se produit.

A 4 h. 30', nouvelle injection de 1/2 centigr. Peu après on voit se produire quelques mouvements dans les membres postérieurs, et de la raideur tétanique : mais nous ne tardons pas en découvrir la cause : en effet, les contractions des muscles de la nuque déterminent le renversement de la tête, et, dans ce mouvement, les esquilles osseuses provenant de la résection des vertèbres, ou le bout supérieur de la colonne vertébrale, viennent au contact du bout périphérique de la moëlle qu'ils excitent, reproduisant ainsi les phénomènes que nous obtenions tout à l'heure par des excitations expérimentales. Si l'on empêche le contact, les convulsions disparaissent.

L'expérience est arrêtée à 4 h. 50'.

L'autopsie a montré que la section, faite entre la deuxième et la troisième cervicales était complète.

On voit par là combien cette cause d'erreur peut induire à des suggestions dangereuses, et combien notre dispositif opératoire, un peu compliqué, est nécessaire en pareil cas, puisqu'il suffit à peine à sauvegarder les résultats. Sans doute est-ce à une cause de ce genre qu'est due l'interprétation erronnée des expérimentateurs qui ont cru voir des convulsions généralisées après la section de la moëlle, chez des mammifères.

Pour nous, la question est tranchée : les centres encéphaliques sont seuls en cause (1), et si l'excitation extérieure est capable de produire la crise convulsive, c'est parce qu'elle est portée jusqu'à eux. Reste à déterminer la participation respective du bulbe, des hémisphères et du cervelet.

Expérience XI.

Action de la picrotoxine sur les animaux privés de cerveau.

A) Deux pigeons domestiques subissent l'ablation du cerveau ; l'opération réussie et les animaux présentant l'attitude physiologique ordinaire en pareil cas, on fait à chacun une injection sous-cutanée de 1 cc. (1/2 centigr.) de solution hydro-alcoolique de picrotoxine (4 h. 24').

A 4 h. 20', trois pigeons normaux avaient reçu en injection sous-cutanée la même quantité de poison.

Les accidents débutent chez les uns et les autres dans le *même délai*, environ 5 minutes après les inoculations respectives. De même la mort est survenue dans un délai de 10 à 12 minutes environ, après des convulsions très intenses et *ininterrompues*.

(1) Il s'agit toujours, bien entendu, des effets immédiats.

Les symptômes sont les mêmes dans les deux cas, à cette différence près que les mouvements de tournoiement, décrits plus loin, semblent plus précoces, plus durables et plus intenses chez les animaux privés de cerveau : *les hémisphères semblent avoir sur les accidents convulsifs une influence modératrice*(1).

B) Pour suivre de plus près le tableau de l'intoxication chez le pigeon, nous prenons, à 4 h. 35', un dernier pigeon, auquel nous injectons sous la peau 1/4 centigr. seulement.

Au bout de 3 minutes, on voit survenir de l'inquiétude : le pigeon tourne sur lui-même, a des nausées, fait des mouvements de régurgitation, semble éternuer.

A 5 minutes, on note des mouvements de va et vient de la tête d'avant en arrière, répétés, comme si l'animal *picorait*. Attitude d'équilibre incertain. Laissé libre, l'oiseau ne cherche pas à s'envoler.

Après 7 minutes, l'animal s'affaisse sur ses pattes : ses plumes se hérissent; il baisse le bec et semble picorer hâtivement. Brusquement, survient une grande crise clonique dans les pattes et les ailes; l'oiseau tombe sur le flanc, la tête fléchie et animée d'oscillations rapides. Puis il se relève et marche en avant, les ailes écartées, ayant l'air de ramer; subitement il s'abat, la tête fléchie bute en avant, la queue se met en éventail et, poussé par ses pattes, l'animal se met à tourner sur son axe en exécutant rapidement une série de sauts périlleux en avant. Ces mouvements alternent avec des mouvements de manège. D'autres fois, l'oiseau se place en opisthotonos et alors, les mouvements de ses pattes le chassant en arrière, il se met à exécuter une rotation en roue, en arrière.

La crise terminée, il reste sur le dos, mais les accidents ne sont pas suspendus; il continue à battre l'air de ses pattes et le sol de ses ailes, dans une arythmie absolue, la tête toujours renversée. Mouvements des paupières et nystagmus.

Parfois la tête étant en extension forcée, la queue se met en flexion.

Durant toute la crise, on observe un myosis très accentué, mais la pupille reste mobile; aussitôt après la mort, elle se dilate.

Peu à peu les convulsions deviennent plus rares et moins violentes; l'animal produit souvent un bruit guttural, mais non son roucoulement caractéristique, comme la grenouille son cri.

Enfin, après 25 minutes, il expire sur le dos. Tous ont succombé dans cette attitude. Aussitôt après la mort, la pupille se dilate et la rigidité cadavérique se développe, en raison sans doute du travail excessif auquel les muscles ont été soumis.

Ce tableau symptomatique est exactement applicable aux pigeons privés de cerveau.

Expérience XII.

Action de la picrotoxine sur les animaux privés de cervelet.

L'ablation du cervelet est pratiquée sur 3 pigeons domestiques : on ne peut éviter une certaine hémorrhagie qui affaiblit les animaux. Deux seulement présentent le tableau

(Suite au prochain fascicule.)

---

(1) Nous sommes donc loin de l'opinion de ROVIGHI et SANTINI (Florence 1882), qui localisent dans les centres moteurs corticaux l'action de la picrotoxine.

Travail de l'Institut pathologique et bactériologique de l'Université de Liège.

Recherches sur l'agglutination dans le charbon et les relations entre les diverses propriétés du sérum dans cette maladie

PAR

O. GENGOU.

Le phénomène de l'agglutination des microbes, devenu d'une importance prépondérante dans le diagnostic de la fièvre typhoïde, n'a pas cessé, depuis le jour où Widal en généralisa l'application, de retenir l'attention des bactériologistes.

Le microscope nous montre l'action immobilisante et agglutinante d'une trace de sérum sur des microbes primitivement mobiles et isolés, mais il ne nous dit pas quelle a été l'action intime de la substance agglutinante sur les bactéries.

Malgré cette ignorance où nous sommes des causes qui la produisent, l'agglutination est un phénomène si frappant dans son intensité que l'idée de lui faire jouer un rôle important dans l'immunité devait venir tout naturellement à l'esprit. Rapprocher le pouvoir agglutinant du sérum de ses propriétés bactéricide ou préventive, au moyen desquelles, dans tant de maladies, l'organisme semble se défendre contre l'infection microbienne, voilà l'idée qui à priori doit s'imposer, d'autant plus que c'est précisement chez les sujets en pleine infection que l'on trouve le pouvoir agglutinant le mieux marqué, c'est-à-dire quand on peut supposer qu'il s'élabore des substances destinées précisement à combattre l'agent morbide.

Ainsi se justifient les tentatives faites en ces derniers temps dans le but d'établir la part respective de chacune de ces propriétés agglutinante,

bactéricide et préventive, acquises ou non, que l'on constate dans le sérum et quelles sont notamment les relations qui peuvent exister entre les lysines(1) et les agglutinines. Mais c'est en vain que l'on chercherait quelque concordance dans les résultats obtenus : chaque savant a pour ainsi dire sa manière de voir particulière. Pour WIDAL et SICARD(2), la « propriété agglutinante est loin d'être nécessairement liée aux autres qualités acquises par un sérum au cours de l'immunité ». Un an plus tard(3), ces savants formulaient la même opinion en écrivant que « pouvoir bactéricide, atténuant, préventif, agglutinant, qui semblent souvent marcher de pair, parce qu'ils dérivent de la même cause, peuvent jouir d'une indépendance relative ». Cette assertion, ils la basent sur ce fait que des bacilles de la fièvre typhoïde, ensemencés dans du sérum de malades typhiques, c'est-à-dire mis en contact avec des substances agglutinantes, ont néanmoins proliféré, autrement dit, n'ont pas souffert dans leur vitalité. Un peu auparavant(4), et en même temps que ACHARD et BENSAUDE(5), ils avaient fait des expériences tendant à prouver que les agglutinines ne sont pas dégagées *in vitro* par les leucocytes, mais qu'elles sont contenues primitivement dans le plasma. Cependant le rôle des leucocytes ne leur paraît pas pouvoir être écarté, et en 1897(6), WIDAL et SICARD émettent l'idée que « rien ne prouve que l'agglutinine déjà dissoute dans le plasma n'a pas été abandonnée dans le sang circulant par les leucocytes ».

A cette opinion de WIDAL et SICARD sur l'absence du pouvoir bactéricide du sang agglutinant, se rattache celle d'ISAËFF(7), qui, en 1893, démontrait que l'agglutination des pnemocoques par le sérum d'animaux immunisés, ne diminue pas la virulence des microbes. Depuis, HALBAN(8)

(1) Le terme de « lysines », ici comme dans tout le reste du travail, est entendu dans le sens indiqué par DUCLAUX dans son *Traité de Microbiologie :* « ce qu'on appelle d'ordinaire substances bactéricides ou microbicides... Elles ont pour caractère commun de détruire les microbes par simple contact ou au moins de les empêcher de pousser dans les milieux appropriés. »

(2) WIDAL et SICARD : Presse médicale, 23 décembre 1896.

(3) WIDAL et SICARD : Annales Pasteur, mai 1897.

(4) WIDAL et SICARD : Presse médicale, 30 septembre 1896.

(5) ACHARD et BENSAUDE : Académie des Sciences, 29 septembre 1896; Presse médicale, 30 septembre 1896.

(6) WIDAL et SICARD : *Etude sur le sérodiagnostic et la réaction agglutinante chez les typhiques.* Annales Pasteur, mai 1897.

(7) ISAËFF : *Contribution à l'étude de l'immunité acquise contre le pneumocoque.* Annales Pasteur, mars 1893.

(8) HALBAN : *Recherches sur l'action sporicide du sérum.* Annales Pasteur, juillet 1898.

constatant sous le microscope que les microbes s'agglutinaient à l'aide de sérums aussi bien bactéricides que non bactéricides, a également séparé le pouvoir agglutinant et le pouvoir microbicide du sérum. Peu après, MESNIL (1) arrivait au même résultat en observant que des microbes agglutinés par le sérum d'un animal immunisé, peuvent encore se multiplier quand on les réensemence dans du bouillon neuf et que, injectés après lavage à un animal sain, ils déterminent parfaitement sa mort.

Il semble que tous ces travaux méritent à peu près également le même reproche; aucun n'établit nettement la différenciation des substances agglutinante et bactéricide. Les conclusions sont basées uniquement tantôt sur un fait, tantôt sur un autre, mais jamais sur une étude comparative et approfondie d'un ensemble de constatations. Aussi ne faut-il pas s'étonner si, pendant que se dessinait la tendance de séparer l'une de l'autre la réaction agglutinante et la propriété bactéricide, d'autres auteurs sont venus professer une opinion contraire. GRUBER (2) par exemple, prétend que « l'intensité de l'action des sérums in vitro (agglutination) est complètement parallèle à l'action *protectrice* du sérum correspondant ». A peu près en même temps, NICOLAS (3) observait que chez les chevaux immunisés par des injections de toxine diphtérique, le sérum antitoxique que ces animaux fournissent, détermine l'agglutination du bacille diphtérique, en même temps qu'il en diminue la virulence. Cette opinion de GRUBER et de NICOLAS eut, depuis 1897, un défenseur de plus dans COURMONT. Dans un important travail sur la fièvre typhoïde (4), COURMONT, sans le formuler cependant d'une façon précise, tend à faire du pouvoir agglutinant et de la propriété bactéricide une seule et même chose ou tout au moins deux phénomènes unis d'une façon tellement intime, qu'il est pour ainsi dire impossible de les séparer. Pour lui, « le rôle bactéricide des sérums agglutinants n'est guère discutable ». S'il n'a pas d'opinion personnelle quant à l'action de l'agglutination sur la vitalité des microbes, il affirme au contraire, en se basant sur des données expérimentales, qu'elle en diminue la virulence. D'autre part, la « bactériolyse et l'agglutination seraient deux phénomènes de même ordre; il n'y aurait entre eux qu'une

(1) MESNIL : *Sur le mode d'action du sérum préventif contre le rouget du porc.* Annales Pasteur, août 1898.

(2) GRUBER : Munchen. medic. Wochenschr., n° 9, 1896.

(3) NICOLAS : *Pouvoir bactéricide du sérum antidiphtérique.* Thèse de Lyon, 1895; Arch. int. pharm. et thér., vol. III, p. 459.

(4) COURMONT : *Séro-pronostic de la fièvre typhoïde.* Thèse de Lyon, 1897; Arch. int. pharm. et thér., vol. IV, p. 1.

différence de degré » ; mais pour conclure à l'action bactériolysante des sérums agglutinants, COURMONT ne cherche pas à observer le phénomène de PFEIFFER, il se borne à constater que s'il ajoute à une émulsion de bacillus typhosus du sérum agglutinant, le nombre des amas diminue après un certain temps, sans se demander à quoi peut être due cette diminution.

En résumé, deux opinions contradictoires sont professées, la première séparant le pouvoir agglutinant du pouvoir bactéricide du sérum, la seconde attribuant au contraire à l'agglutination un rôle plus ou moins grand dans les propriétés germicides du sang. Cette incertitude s'est encore accrue depuis que BORDET(1) a émis l'avis qu'un grand nombre de faits attribués à l'action des lysines sont dus simplement aux agglutinines et inversement.

C'est frappé de la divergence des idées admises par les savants précités et de l'importance d'établir sûrement un lien — possible à priori — entre les substances bactéricide et agglutinante des sérums, depuis surtout que COURMONT a voulu faire de l'agglutination un élément de pronostic dans la fièvre typhoïde, que j'ai entrepris de rechercher les rapports entre les diverses propriétés du sérum. Si tous ces corps, en effet, ont les mêmes caractères, s'ils ont même façon de se comporter dans des conditions expérimentales semblables, il devient éminemment probable qu'il s'agit de substances très voisines, présentant beaucoup d'affinité les unes avec les autres. Si ce sont, au contraire, des propriétés inverses qu'elles nous montrent, il devient alors presque certain que ces substances sont très différentes l'une de l'autre.

Un caractère sépare surtout, d'après les travaux acquis, les agglutinines des lysines, c'est l'action différente que la chaleur a sur chacune d'elles. NUTTAL(2) a, en effet, démontré que les sérums soumis pendant une demi heure à une température de 55°C, perdent leur propriété bactéricide; de même POBDELSKY(3) a constaté la disparition du pouvoir germicide du sérum après l'action d'une température de 60°C pendant une heure.

Au contraire, NICOLLE et HALIPRÉ(4), HAYEM(5) ont démontré que

(1) BORDET : *Le mécanisme de l'agglutination.* Ann. Pasteur, mars 1899.

(2) NUTTAL : Zeitschr. f. Hygiene, Bd. IV, 1888, p. 353.

(3) POBDELSKY : *Immunité vis-à-vis du bacillus subtilis.* Ann. Pasteur, juillet 1898.

(4) NICOLLE et HALIPRÉ : *Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde.* Presse médicale, 25 juillet 1896.

(5) HAYEM : *Sur la persistance du pouvoir agglutinant du sérum des typhiques après chauffage à 57°—59°.* Soc. méd. des Hôpitaux, 8 janvier 1897.

le pouvoir agglutinant du sérum des typhiques n'est nullement influencé quand on chauffe ce dernier à 57°—59°; un sérum à la fois bactéricide et agglutinant, chauffé vers 55°, perd donc sa propriété de dissoudre les microbes, mais continue à les agglutiner.

Mais à côté de cette différence, il y en a peut-être bien d'autres, et c'est précisement à établir leur existence ou leur absence que j'ai porté mes efforts.

Restait à choisir le microbe sur lequel j'allais expérimenter. On connaît, en effet, l'agglutination des bacilles typhique et pyocyanique, du pneumocoque, du coli-bacille, du bacille diphtérique, du bacille en virgule et des bacilles pseudo-cholériques. Jusqu'à présent, on n'a pour ainsi dire pas étudié le charbon au point de vue de l'agglutination; toujours, en effet, on s'est heurté à la grande difficulté d'émulsionner convenablement les cultures de charbon virulent, condition sine qua non de l'étude de la réaction agglutinante. Les bâtonnets sont toujours plus ou moins accollés dans les cultures en bouillon et dans les émulsions préparées avec les dépôts sur agar, sur gélatine, etc. Cette difficulté n'existe pas pour le premier vaccin du charbon et, avec un peu d'habitude, on arrive très rapidement à obtenir au moyen des cultures jeunes de ce microbe sur gélose, des émulsions où le bacille jouit d'une certaine mobilité et où, s'il est mis convenablement à l'abri de la dessiccation, il ne montre aucune tendance à agglutiner spontanément. Ces émulsions constituent donc un excellent *test-objet* pour l'étude de l'agglutination.

Quelques données sur l'agglutination du charbon Vaccin I ont été fournies par SAWTCHENKO (1) en 1897. Ce savant affirme que le sérum de chien, immunisé ou non par des injections successives, ne renferme aucune substance agglutinante. Il parle à plusieurs reprises d'« un phénomène à peu près analogue à l'agglutination », phénomène qu'il ne décrit pas et qu'il est impossible de se figurer.

Je reprends ici cette question. Le présent travail comprendra donc deux parties : 1° l'agglutination du charbon Vaccin I; 2° les rapports qui peuvent exister entre les diverses propriétés du sérum au cours d'une immunisation par ce microbe.

§ I. AGGLUTINATION DU CHARBON VACCIN I.

1° *Agglutination par le sérum normal.*

On sait qu'un certain nombre de microbes sont agglutinés par des sérums normaux, purs ou dilués à certaines doses; en est-il de même en

(1) SAWTCHENKO : *Contribution à l'étude de l'immunité.* Annales Pasteur, déc. 1897.

ce qui concerne le charbon Vaccin I? J'ai vérifié à ce sujet le sang d'un assez grand nombre d'animaux.

Disons, une fois pour toutes, que la détermination du pouvoir agglutinant a toujours été faite de la façon suivante. Il est en effet important d'opérer toujours dans les mêmes conditions, notamment au point de vue du temps d'observation; c'est là une grande cause d'erreur qui rend les travaux des divers auteurs très peu comparables.

Je me suis servi de cultures de charbon Vaccin I sur gélose, âgées de 2 jours, parce qu'elles s'émulsionnent plus aisément que les cultures plus anciennes; j'en émulsionne une anse, en la broyant convenablement dans un centimètre cube d'eau distillée. Après m'être assuré que l'émulsion ainsi faite ne contient pas d'amas spontanés, je dilue le sérum en expérience, en ajoutant à une goutte de ce sérum déposée dans un verre de montre, un nombre croissant de gouttes d'eau distillée. Je mélange ensuite sur porte-objet une anse de l'émulsion et une anse du sérum plus ou moins dilué; la préparation est alors mise en chambre humide à la température du laboratoire pendant 15 minutes. J'ai toujours fait en même temps des préparations témoins où le sérum était remplacé par de l'eau distillée et où je pouvais constater l'absence complète d'amas après le même laps de temps. Dans ces conditions, je puis affirmer que les phénomènes d'agglutination que j'ai observés sont bien dus à l'action des sérums mis en expérience. Un sérum dont le titre agglutinatif est de 1 pour 100, par exemple, est celui dont 1 goutte additionnée de 49 gouttes d'eau distillée (donc dilué à 1/50), constitue un mélange dont une anse peut encore agglutiner la même anse d'émulsion charbonneuse après 15 minutes de séjour en chambre humide. Au-delà du titre donné, l'agglutination ne se fait plus.

Voici les résultats auxquels cette méthode m'a conduit dans l'examen des sérums obtenus par coagulation du sang d'animaux absolument normaux.

Chien I :	1/30.	Rat adulte :	1/10.	Cheval :	1/30.
Chien II :	1/100.	Rat (fœtus) :	1/10.	Lapin :	1/50.
Chien III :	1/90.	Cobaye :	1/40.	Souris :	nulle.
Chien IV :	1/50.	Chèvre :	1/40.	Pigeon :	nulle.
Chien V :	1/70.	Bœuf :	1/120.	Homme :	1/50—1/500.

Il résulte de là que *la plupart des animaux habituels de laboratoire agglutinent normalement le charbon Vaccin I. D'autre part, le pouvoir agglutinant varie dans de larges proportions d'une espèce animale à l'autre, et même en ce qui concerne l'homme et le chien, d'un individu à l'autre.*

2° *Agglutination par le sérum d'animaux injectés.*

Les injections sous-cutanées de premier vaccin du charbon augmentent-elles le pouvoir agglutinant normal? A priori, il est impossible de répondre d'une façon affirmative à cette question; il est, en effet, bien démontré, que dans certaines affections les processus immunisants confèrent aux humeurs un pouvoir antitoxique ou préventif, mais nullement la

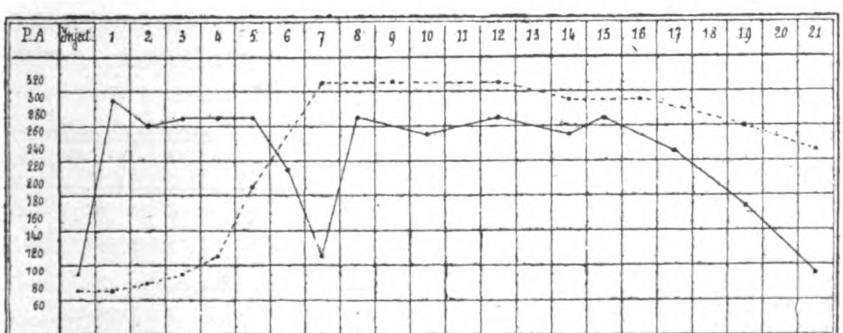
propriété agglutinante. C'est ainsi que, d'après Metschnikoff(1), si on immunise des lapins contre le cocco-bacille de la pneumo-entérite des porcs, on obtient un sérum très préventif, mais nullement agglutinant.

J'ai d'abord recherché quelle pouvait être l'action d'une seule injection sous-cutanée d'une émulsion dans l'eau distillée d'une quantité plus ou moins grande de culture de charbon Vaccin I sur gélose.

Je rapporte dans le tableau ci-après, la courbe du pouvoir agglutinant obtenu, observée à des moments de plus en plus éloignés de l'injection :

1° Chez le chien I qui a reçu une seule injection de 1 c.c. d'émulsion de charbon Vaccin I et dont le pouvoir agglutinant normal était de 1/100.

2° Chez le chien II qui, en outre, a reçu à un endroit différent une injection de 20 c.c. d'une solution de bicarbonate de soude à 8 % et dont le pouvoir agglutinant normal était de 1/70. J'expliquerai ultérieurement (v. p. 327) l'injection de bicarbonate de soude.



Chien I: — Chien II: -·-·- P.A: Pouvoir agglutinant

Ce tableau nous montre une augmentation rapide et considérable du pouvoir agglutinant chez le chien I, augmentation qui, après avoir fait plateau pendant 15 jours, redescend de façon à revenir à la normale en 7 jours, c'est-à-dire qu'une seule injection a suffi pour augmenter très sensiblement le pouvoir agglutinant pendant 21 jours.

Chez le chien II, la courbe de la réaction agglutinante indique une ascension lente; le maximum n'est atteint que le 7e jour après l'injection, il fait ensuite plateau pendant une dizaine de jours et, après 21 jours, il est encore loin d'être revenu à la normale.

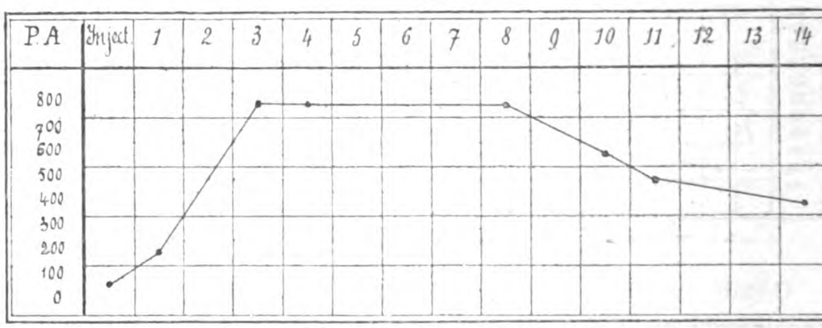
Je puis conclure de là que le pouvoir agglutinant normal du sérum de chien subit, sous l'influence d'une injection de 1 c.c. d'émulsion de charbon Vaccin I, une forte augmentation qui ne cesse qu'après 3 semaines environ.

(1) Metschnikoff : *Immunität*. Handbuch der Hygiene, 9ter Bd., 1897.

Il devenait pour moi bien probable qu'une série de semblables injections pouvaient porter à un titre élevé le pouvoir agglutinant chez le chien. C'est pourquoi j'ai injecté au chien II pendant 2 mois régulièrement tous les 2 jours des doses croissantes de charbon Vaccin I en émulsion; parti de 1 c.c., je suis arrivé à lui injecter à la fois 6 c.c. de cette émulsion. A la suite de cette immunisation lente, son pouvoir agglutinant qui n'était que de 1/70 au début, avait atteint 1/900 (1). Depuis lors ce chien reçut tous les 3 jours pendant 2 mois, une dose de 2—3 c.c. d'émulsion charbonneuse dans le but de maintenir son pouvoir agglutinant au taux relativement élevé qu'il avait atteint; j'y réussis, car après ces 2 mois son sérum agglutinait encore le charbon Vaccin I à 1/800.

Par conséquent, de petites quantités d'émulsion charbonneuse suffisent pour conserver à peu près intact le pouvoir agglutinant acquis au cours de l'immunisation.

Dans la suite, je fus conduit à administrer à un petit chien (chien IV) du poids de 2 1/2 kgr., une dose très forte de charbon Vaccin I; je lui injectai en une fois l'émulsion obtenue avec le dépôt tout entier d'une culture de 2 jours sur gélose; il la supporta parfaitement, ce qui me permit de rechercher la courbe du pouvoir agglutinant à la suite d'une injection très considérable de charbon Vaccin I. Le tableau ci-après indique les variations que subit ce pouvoir agglutinant.



Chien IV.

Voilà donc atteint en une seule fois — chez un animal beaucoup plus petit il est vrai — un pouvoir agglutinant aussi élevé que celui auquel j'étais arrivé chez le chien II après 2 mois d'efforts. A côté de cette élévation intense du pouvoir agglutinant, ce tableau nous montre, comme celui du chien I, une ascension rapide de la réaction agglutinante, dont le maximum, atteint après 3 jours, se maintient 5 jours durant, pour faire ensuite place à une descente très lente de la propriété agglutinative.

Cette expérience, je la répétai aussitôt chez un gros chien (chien III) en voie d'immunisation lente comme le chien II; par de petites doses, j'étais arrivé en 3 semaines

(1) Si j'avais déterminé le titre agglutinant par une observation non pas de 15 minutes, mais de plusieurs heures, il eût certainement été beaucoup plus élevé.

à porter son pouvoir agglutinant de 1/70 à 1/400; je lui injectai alors 3 fois de suite à 2 jours d'intervalle, l'émulsion que me donnait le dépôt total de deux cultures de charbon Vaccin I sur agar. Après ces 5 injections, qui furent bien supportées, son sérum agglutinait à la dose de 1/1000.

Chez le chien, nous pouvons par conséquent exalter le pouvoir agglutinant du sérum, lentement ou d'une façon très rapide, à notre gré, suivant que nous employons de petites ou de fortes doses d'émulsion.

Mais le chien jouit-il à lui seul de cette propriété? D'autres animaux ne sont-ils pas aussi susceptibles d'acquérir dans leur sang une forte dose d'agglutinines? J'ai, pour résoudre la question, employé le procédé de l'immunisation lente chez le cobaye et chez la chèvre.

Deux cobayes, l'un de 515 gr., l'autre de 450 gr., dont le sérum agglutinait, avant toute expérience, à 1/40 instantanément, reçurent pendant 3 mois, tous les 2 jours, de petites injections de charbon Vaccin I, qui ne dépassèrent jamais 1 1/2 c.c. d'émulsion. De la sorte, le pouvoir agglutinant du premier fut porté à 1/120, celui du second à 1/300.

De même, une chèvre dont le pouvoir agglutinant normal était de 1/40, par des injections pratiquées tous les 2 jours et à des doses ne dépassant jamais 2 c.c., acquit après 2 mois un sérum agglutinant à 1/400.

Ces injections de charbon Vaccin I, si elles n'entraînent jamais un dépérissement considérable de l'animal, amènent cependant très fréquemment une réaction locale, parfois intense. La chèvre ne montra jamais d'inflammation aux endroits des injections; mais chez les 2 cobayes, j'ai régulièrement constaté des infiltrations dures qui ont toujours disparu spontanément et très rapidement, sans jamais passer à la suppuration et en ne prenant d'autres précautions que de changer l'endroit des injections dès que se manifestait l'empâtement.

Chez le chien également, les indurations n'ont pas manqué, et chez lui aussi, tous ces paquets inflammatoires se sont résorbés spontanément en quelques jours. Deux fois seulement, un vaste foyer de suppuration s'est produit; après avoir été ouverts et vidés, les abcès ont guéri parfaitement; le chien continua à recevoir néanmoins sa dose régulière de charbon Vaccin I.

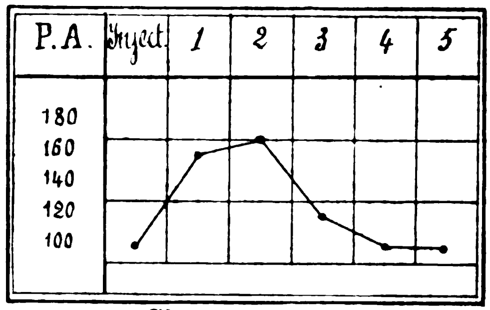
On peut donc rendre le sang très agglutinant dans l'infection charbonneuse. On remarquera seulement que le titre, malgré de nombreuses injections, ne devient pas aussi élevé que pour la fièvre typhoïde et le choléra; les animaux soumis à ces bacilles présentent en effet rapidement un sérum ayant un titre d'agglutination très élevé.

3° *Agglutination passive.*

Ce sérum si riche en agglutinines possède-t-il la propriété d'augmenter chez un animal neuf le pouvoir agglutinant de son sang; en d'autres

termes, deut-on obtenir un sang agglutinant, en dehors de toute intervention directe du microbe, avec les produits obtenus au cours d'une infection par le charbon Vaccin I?

J'ai injecté, dans le but d'élucider cette question, en une fois 5 c.c. de sérum agglutinant à 1/1000 à un chien neuf du poids de 10 kilogrammes, dont le sérum normal agglutinait à 1/100 (chien VI). Voici la courbe des variations que son sang a subies au point de vue de la réaction agglutinative :



Chien VI:

Il résulte de là que *l'on peut augmenter dans une certaine mesure le pouvoir agglutinant d'un animal neuf par une injection de sérum fortement agglutinant, mais cependant dans une faible proportion.* Il est probable que des injections répétées n'auraient non plus donné qu'une très faible augmentation du pouvoir agglutinant, si on considère la différence d'action d'une injection de 5 c.c. de sérum fortement agglutinant et d'une injection de 1 c.c. d'une émulsion de charbon Vaccin I (v. page 305).

4° *Spécificité des substances agglutinantes.*

La question de la spécificité des agglutinines, c'est-à-dire la question de savoir si un sérum rendu artificiellement agglutinant, ne jouit de cette propriété qu'envers le microbe qui a servi à l'immunisation ou peut l'exercer à l'égard de plusieurs espèces bactériennes, a maintes fois occupé l'attention du bactériologiste. BOSSAERT (1) en 1898 apportait encore à cette étude des résultats intéressants desquels il concluait à la spécificité absolue du pouvoir agglutinant acquis au cours de l'infection cholérique expérimentale. M. VAN DE VELDE a, lui aussi, fourni des faits nombreux à l'appui de la spécificité du typhussérum.

J'ai utilisé à ce point de vue, un des sérums que j'avais rendus fortement agglutinants par des injections multiples de charbon Vaccin I. Alors qu'une dose de 1/800

(1) BOSSAERT : *Etude sur l'agglutination comparée du vibrion cholérique et des microbes voisins par le sérum spécifique et les substances chimiques.* Annales Pasteur, décembre 1898.

suffisait à me donner des amas bacillaires de ce microbe après 1/4 d'heure, une dose de 1/10 même laisse les bacilles typhiques absolument isolés et mobiles. Il en est de même pour le coli-bacille, le vibrion cholérique et le microbe du pus bleu, qui, mis en contact avec des doses de 1/20 de sérum, n'ont présenté après le même laps de temps aucune altération.

L'étude de la spécificité du pouvoir agglutinant de mon sérum a été poussée plus loin encore; ayant pu me procurer une émulsion de charbon virulent, où les bacilles étaient absolument isolés, par un procédé encore inédit, utilisé par MM. MALVOZ et LAMBOTTE, j'ai fait agir mon sérum sur la précieuse émulsion, mais jamais sans provoquer la moindre agglutination. Je reviendrai encore ultérieurement sur cette expérience (v. page 340); *je puis donc en conclure, comme des expériences précédentes, à la spécificité absolue des agglutinines du charbon Vaccin I.*

5° *Passage des agglutinines à travers les parois vasculaires.*

La littérature ne manque certes pas de données à ce sujet, mais il n'en est que plus difficile de se faire une opinion certaine d'après les résultats fournis par les auteurs. WIDAL et SICARD (1) qui, à maintes reprises, se sont occupés de cette étude, sont arrivés à un résultat positif en examinant le liquide qu'ils avaient obtenu par l'application d'un vésicatoire, liquide qui n'était du reste que du plasma transsudé; il en fut de même pour celui d'un œdème obtenu artificiellement chez un âne fortement immunisé contre la fièvre typhoïde. C'est également la conclusion à laquelle ont été amenés, presque en même temps, pour la sérosité pleurale et le liquide des pleurésies séro-fibrineuses, WIDAL et SICARD (1), ACHARD (2), WEINBERG (3) et COURMONT (4); d'autre part, MÉNÉTRIER (5), étudiant des liquides semblables, est arrivé à un résultat tout-à-fait négatif. Mêmes divergences, du reste, pour la sérosité péricardique : ACHARD (2) conclut à l'absence complète d'agglutinines, tandis que WIDAL (1) et WEINBERG (3) admettent un pouvoir agglutinant. Ces derniers auteurs trouvent aussi des agglutinines dans la sérosité péritonéale; enfin WIDAL n'obtient pas de réaction agglutinante avec le liquide encéphalo-rachidien. Toutes ces recherches ont porté sur des malades typhisés ou sur des animaux immunisés contre la fièvre typhoïde.

(1) WIDAL et SICARD : Ann. Pasteur, mai 1897.

(2) ACHARD : Soc. méd. des Hôpitaux, 4 décembre 1896.

(3) WEINBERG : Presse médicale, 9 décembre 1896.

(4) COURMONT : *Sur le séro-pronostic de la fièvre typhoïde.* Thèse de Lyon, 1897; Arch. int. pharm. et thér., vol. IV.

(5) MÉNÉTRIER : Soc. méd. des Hôpitaux, 4 décembre 1896.

En d'autres termes, la majorité des observateurs ont constaté la présence d'agglutinines dans les humeurs de l'organisme; notons cependant que WIDAL (1) trouvait, dans les sérosités péritonéale, péricardique et pleurale, 6 fois moins d'agglutinines que dans le sérum sanguin des mêmes sujets.

J'ai à mon tour recherché quelles étaient, au point de vue de l'agglutination du charbon Vaccin I, les propriétés des liquides transsudés et exsudés. Comme, ainsi que je l'ai dit plus haut (v. p. 304), le sérum normal jouit déjà d'un certain pouvoir agglutinant, j'ai pu examiner aussi bien des sujets normaux que des animaux immunisés par le charbon Vaccin I.

Voici les résultats auxquels je suis arrivé :

DÉSIGNATION DU LIQUIDE EXAMINÉ	Pouvoir agglutinant du sang correspondant	Pouvoir agglutinant du liquide examiné
I. *Sujets non injectés :*		
a) Liquide ascitique développé chez un malade atteint de cirrhose hépatique atrophique.	?	1/35
b) Liquide pleurétique recueilli au cours d'une pleurésie aiguë séreuse a frigore.	1/80	1/8
c) On applique à un chien normal une ligature élastique sur une patte de derrière ; après 5 heures, il s'est développé un œdème relativement considérable; la piqure ramène un liquide légèrement rose, limpide et qui ne s'est jamais coagulé.	1/40	1/16
II. *Après injection de charbon Vaccin I :*		
a) On applique à un chien une ligature sur la patte postérieure droite; 5 heures après on a un œdème peu marqué; on retire néanmoins un liquide assez coloré en rouge, mais qui ne s'est pas coagulé et par le repos, a laissé surnager un liquide absolument clair et incolore.	1/320	1/240
2 jours après apparait au niveau du talon une phlyctène qui nous donne un liquide absolument incolore.	1/320	1/200
b) Une ligature appliquée comme les précédentes, sur un chien, ne parvient à me donner qu'un sérum très rouge; le résultat de cette expérience est donc peu certain.	1/800	1/500
c) Chez un cobaye, à la suite de la dernière injection de charbon Vaccin I, il se développe un œdème inflammatoire très étendu.	1/300	1/150

(1) WIDAL et SICARD : Ann. Pasteur, mai 1897.

En résumé, nous constatons partout un certain pouvoir agglutinant, ce qui montre que *les agglutinines peuvent passer dans les liquides de transsudation et d'exsudation;* d'autre part, contrairement à ce que l'on pourrait supposer, on ne retrouve pas dans ces derniers une aussi forte quantité de substances agglutinantes que dans le sang; toujours, en effet, elle y est inférieure, ce qui se rapproche du résultat obtenu par Widal et que j'ai rapporté plus haut. Enfin, comme on peut le remarquer, il y a certaines variations entre les titres qu'on rencontre dans les liquides de l'organisme, ce qui tient à n'en pas douter, aux conditions expérimentales, qui sont bien difficiles à réaliser toujours de la même façon.

A côté de cette cause, il faut tenir compte des variations individuelles qui existent sûrement dans la résistance des parois vasculaires d'un sujet à l'autre, à plus forte raison chez des espèces animales différentes. Enfin, chez le même animal, les vaisseaux ne présentent pas toujours à tous les moments le même obstacle à la dialyse des substances qu'ils renferment; cette fonction est, on le sait, en rapport très intime avec leur nutrition et avec la présence ou l'absence d'une inflammation de leurs parois. L'influence de ce dernier facteur est démontré à l'évidence dans l'expérience suivante :

Après avoir, ainsi que je l'ai dit antérieurement (v. p. 307), porté par l'immunisation rapide le pouvoir agglutinant du chien III à 1/1000, j'ai introduit dans sa cavité péritonéale un sac de collodion — dont le but sera indiqué plus tard. Trois jours après, le chien est tué par la saignée carotidienne; autour du tube de collodion, il s'était formé un exsudat séro-fibrineux, le tout enveloppé dans des adhérences multiples reliant le sac et le grand épiploon. Le liquide fut aspiré dans une pipette et après dépôt, examiné au point de vue de l'agglutination. Il s'agit donc ici d'un liquide exsudé à travers des vaisseaux enflammés, c'est-à-dire fortement altérés dans leur structure et par suite ne résistant que d'une façon anormalement minime au passage des substances dissoutes dans le sang.

D'autre part, en ouvrant le péricarde, absolument exempt de lésions macroscopiques, je pus recueillir environ 10 grammes d'un liquide citrin, complètement limpide. Cette quantité considérable de sérosité ne se trouve jamais normalement dans la cavité péricardique; on ne la rencontre qu'après la mort et elle est due, dans le cas présent, aux altérations subies par la paroi vasculaire à la suite de la diminution brusque de pression résultant de la saignée carotidienne, altérations beaucoup moins profondes du reste que celles des vaisseaux péritonéaux enflammés.

Enfin, après ouverture des ventricules cérébraux je constatai la présence de quelques dixièmes de c.c. seulement d'un liquide incolore et absolument limpide; dans ce cas c'est du liquide normal qu'il s'agit, sans quoi il se fût trouvé en quantité plus grande et j'aurais constaté la présence de sérosité anormale dans l'espace sous-arachnoïdien, ce qui n'était pas le cas.

Ces liquides, examinés au point de vue de l'agglutination, m'ont donné les résultats suivants :

LIQUIDES EXAMINÉS.	Pouvoir agglutinant.
Sérum obtenu par coagulation du sang de la carotide.	1/1000
Liquide péritonéal	1/500
Liquide péricardique	1/200
Liquide des ventricules cérébraux	1/30

Cette expérience montre d'une façon certaine que chez le même individu *l'obstacle qu'opposent les parois vasculaires à la dialyse des agglutinines dans le charbon est inversement proportionnel à l'intensité des altérations qu'elles ont subies :* considérable dans les vaisseaux normaux, cet obstacle baisse lors des altérations minimes des parois et devient très faible quand celles-ci sont enflammées.

6° *Passage des agglutinines au fœtus.*

Pas plus que pour les questions précédentes, l'accord ne règne entre les savants sur celle-ci, même en ce qui concerne les agglutinines de la fièvre typhoïde. Alors que ETIENNE (1), CHARRIER et APERT (2) nient le passage des substances agglutinantes de la mère au fœtus, WIDAL (3), ACHARD (4), ainsi que MOSSÉ et DAUNIC (5) ont obtenu un résultat positif. Dans le travail que j'ai déjà cité, BOSSAERT a étudié pour le cholera cette question du passage des agglutinines au fœtus et est arrivé à cette conclusion qu'on rencontre chez ce dernier un pouvoir agglutinant dix fois moindre que celui de la mère.

J'ai recherché quelle était dans ce cas la façon de se comporter des agglutinines du charbon.

Dans ce but, j'ai utilisé une chèvre dont le pouvoir agglutinant avait été porté, comme je l'ai dit plus haut, de 1/60 à 1/400. Ces injections avaient été faites pendant qu'elle était pleine; 8 jours avant le terme présumé, la chèvre mit bas 3 petits, mort-nés, dont le sang fut examiné au point de vue agglutinant, ainsi que la sérosité péricardique. Cet avortement a suivi, à un jour d'intervalle, une forte injection de charbon Vaccin I, la seule qui fut faite à une dose si considérable; peut-être cette injection est-elle la

(1) ETIENNE : Presse médicale, 12 septembre 1896.
(2) CHARRIER et APERT : Société de biologie, 7 novembre 1897.
(3) WIDAL : Ann. de l'Inst. Pasteur, mai 1897.
(4) ACHARD : Soc. de biologie, 5 mars 1897.
(5) MOSSÉ et DAUNIC : Soc. médicale des Hôpit., 5 mars 1897.

cause de l'accident. Le tableau suivant montre les résultats de cette recherche :

LIQUIDES EXAMINÉS.		Pouvoir agglutinant.
Chèvre :	Sérum sanguin.	1/400
Chevreau I :	Sang du cœur.	1/16
	Sérosité péricardique.	1/10
Chevreau II :	Sang du cœur.	1/18
	Sérosité péricardique.	1/10

L'énorme différence qui existe entre le pouvoir agglutinant de la chèvre et celui de ses petits m'oblige à admettre que *les agglutinines du charbon ne passent qu'en proportion excessivement minime à travers le placenta.* Cette conclusion n'est du reste que parfaitement conforme aux résultats que m'ont donnés mes recherches sur le passage des substances agglutinantes à travers les parois vasculaires.

7° *Dialyse des agglutinines.*

Cette étude est pour ainsi dire complètement restée à l'écart jusqu'ici; WIDAL et SICARD, il est vrai, ont bien fait dialyser des liquides tenant en solution des substances agglutinantes, mais bien moins au point de vue du passage de ces dernières à travers les dialyseurs qu'à celui de leur fixation sur les albuminoïdes.

Je me suis rapproché dans cette étude des expériences faites par BUCHNER(1) sur la dialyse des lysines; mais comme ce savant ne donne guère de détails sur la technique qu'il a suivie, je n'ai pu me placer sûrement dans des conditions tout-à-fait identiques aux siennes. Voici, du reste, quelle a été ma façon de procéder :

Un tube cylindrique en parchemin de 20 centimètres de long sur 2 de diamètre est placé en forme d'U dans un récipient contenant 3 1/2 litres d'eau distillée; le tout stérilisé, je verse dans le dialyseur 8 c.c. de sérum agglutinant à 1/800 (chien II) et préalablement stérilisé. Après 27 heures de contact, à la température ambiante (10°C), je prends le pouvoir agglutinant du liquide contenu dans le dialyseur et je le trouve réduit à 1/120, c'est-à-dire que les 6/7 des agglutinines ont dialysé.

BUCHNER a ensuite fait l'expérience très intéressante de se servir de sérum physiologique légèrement alcalinisé au lieu d'eau pure, cherchant ainsi à se rapprocher le plus possible du sérum normal du chien.

J'ai repris cette expérience, mais en me rapprochant plus encore du sérum *normal* du

(1) BUCHNER : Centralbl. für Bakteriol., 1889, t. V, p. 361.

chien; ce sérum contient en effet d'autres sels que du NaCl; je me suis servi pour constituer mon liquide, des données fournies par HOPPE-SEYLER. D'après ses tables et étant donné que je me servais de 4 litres d'eau distillée, je devais ajouter à celle-ci :

0,325 ‰ de Na^2SO^4 = 1,30 gr.
5,915 ‰ de NaCl = 23,66 gr.
0,072 ‰ de Na^2HPO^4 = 0,29 gr.
0,303 ‰ de Na^2CO^3 = 1,21 gr.

Après avoir procédé comme dans l'expérience précédente (8 c.c. de sérum stérile agglutinant à 1/800), j'ai recherché après 24 heures de contact, le pouvoir agglutinant du liquide contenu dans le dialyseur et je l'ai trouvé de 1/400, c'est-à-dire tombé seulement de 1/2 au lieu des 6/7 comme dans l'expérience précédente.

Ces deux expériences montrent donc que *les agglutinines du charbon peuvent dialyser à travers un tube de parchemin, quand le liquide inférieur est de l'eau pure et que cette dialyse se fait beaucoup moins bien quand ce liquide inférieur se rapproche davantage du sérum normal de chien.*

Cette expérience en-dehors de l'organisme, je l'ai répétée dans l'organisme même, mais en remplaçant le tube de parchemin par un sac en collodion.

Après avoir ouvert le péritoine d'un cobaye que j'injectais depuis 3 mois avec des émulsions de charbon Vaccin I et dont le sérum agglutinait après cela instantanément à 1/120, j'y ai introduit un sac en collodion renfermant une émulsion de vaccin charbonneux; après quoi je refermai la plaie. 15 heures après, le cobaye fut tué par la saignée carotidienne; je retirai le sac dont j'examinai aussitôt le contenu. Les microbes n'étaient nullement agglutinés et avaient conservé leur vitalité et leur motilité.

Cette expérience fut répétée chez le chien III, ainsi que l'ai indiqué. Je fis donc une boutonnière dans le péritoine de ce chien, dont le sang agglutinait à ce moment à 1/1000 et j'y introduisis un sac de collodion rempli de charbon Vaccin I bien émulsionné. Ces opérations furent faites le plus aseptiquement possible; du reste je n'ai aucune fois constaté de suppuration ni au niveau de la plaie cutanée ni de l'incision péritonéale. Je laissai, dans ce cas-ci, le sac 3 jours dans la cavité péritonéale; après ce délai, je le trouvai enveloppé d'adhérences déjà vascularisées le reliant au grand épiploon et renfermant dans leurs mailles un peu de liquide séro-fibrineux. Examiné aussitôt après, le contenu se montra absolument identique à une émulsion fraiche de charbon Vaccin, c'est-à-dire que les bacilles étaient encore parfaitement isolés, mobiles et nullement agglutinés.

Se basant sur les conclusions auxquelles je suis arrivé au sujet de la présence des agglutinines dans les liquides dialysés à travers les parois vasculaires, on pourrait m'objecter que j'ai précisément placé mes tubes de collodion dans des milieux privés par eux-mêmes d'agglutinines. Cette objection, si tant est qu'on puisse la considérer comme fondée en ce qui concerne le cobaye, tombe évidemment en ce qui touche la seconde expérience, attendu que j'ai trouvé tout autour du sac de collodion un

liquide passablement riche en substances agglutinantes (v. page 312). Je puis donc conclure à *l'absence complète de la dialyse de ces substances à travers les sacs de collodion.*

8º *Action de la température sur les substances agglutinantes.*

Action de la chaleur. — L'action de la chaleur sur les agglutinines de la fièvre typhoïde est une des propriétés les mieux connues de ces substances et la plus universellement adoptée; ce sont Nicolle et Halipré (1), Hayem (2) qui ont démontré qu'elles résistaient parfaitement à une température de 55-60º pendant une demi-heure.

J'ai refait cette expérience pour les agglutinines du charbon Vaccin I.

J'ai chauffé à 55º pendant 45 minutes 1 c.c. de sérum agglutinant à 1/60; après refroidissement, le pouvoir agglutinant était conservé absolument intact. J'ai du reste soumis un sérum agglutinant à 1/800 (chien II), pour les besoins de la stérilisation, à une température de 56º pendant 2 heures, et cela 2 jours consécutifs; la stérilisation fut obtenue et le pouvoir agglutinant conservé dans son entièreté.

Ainsi donc, comme les agglutinines du typhus abdominal, *celles du charbon résistent à l'action de la chaleur.*

Action du froid. — Cette recherche, à ma connaissance, n'a pas encore été faite.

Je me suis servi dans ce cas-ci, d'un sérum agglutinant le charbon Vaccin I à 1/250; je l'ai congelé par la vaporisation de l'éther sulfurique, deux fois à un jour d'intervalle, chaque fois pendant 3 à 4 minutes. Examiné après que le sérum avait repris le niveau de la température ambiante, le pouvoir agglutinant était resté le même.

Par conséquent, *les agglutinines ne subissent pas de modification sous l'influence de la congélation des liquides où elles sont dissoutes.*

9º *Etude des liquides sécrétés au point de vue de l'agglutination.*

Ceux qui se sont occupés des agglutinines de la fièvre typhoïde ont porté leur attention sur ce point. Je crois qu'on peut admettre avec Achard et Bensaude (3), Thiercelin et Lenoble (4), Widal et Sicard (5) que le lait des animaux infectés par le bacillus typhosus renferme une certaine quantité d'agglutinines. C'est également à un résultat positif que sont

(1) Nicolle et Halipré : *Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde.* Presse médicale, 25 juillet 1896.

(2) Hayem : Soc. médic. des Hôpitaux, 8 janvier 1897.

(3) Achard et Bensaude : Soc. médic. des Hôpitaux, 31 juillet 1896.

(4) Thiercelin et Lenoble : Société de Biologie, 1896.

(5) Widal et Sicard : Ann. de l'Instit. Pasteur, 25 mai 1897.

arrivés WIDAL et SICARD en ce qui concerne les larmes et l'humeur aqueuse. Au contraire, ces auteurs nient la présence d'agglutinines dans la salive et dans la bile et n'ont obtenu qu'un résultat inconstant pour l'urine. COURMONT (1) a trouvé au contraire un certain pouvoir agglutinant dans la bile et l'urine. BOSSAERT (2) a vu un fort pouvoir agglutinant du lait d'une chèvre injectée de bacilles cholériques.

Dans le charbon, je suis arrivé aux résultats suivants en examinant les liquides sécrétés par le chien III au moment où il agglutinait à 1/1000 :

Sérum sanguin	1/1000
Urine	1/4
Humeur aqueuse et larmes.	1/20
Salive	1/20
Bile.	1/70

Cette étude permet de conclure qu'une très faible portion seulement des substances agglutinantes passent *comme telles* dans l'urine, la salive, l'humeur aqueuse et les larmes, tandis que la bile en élimine une certaine quantité.

10° *Elimination et destruction des agglutinines.*

Cette question doit être résolue par l'étude du sang de retour des principaux organes sécréteurs, comparé au sang artériel et par celle des liquides sécrétés par ces organes.

J'ai donc pris des échantillons de sang, chez le même animal (chien III), dans les diverses veines importantes qui suivent : veines porte, sus-hépatique, splénique et rénale; le point de comparaison, c'est-à-dire le sang artériel, m'était fourni par la carotide. Voici les titres d'agglutination que j'ai trouvés à chacun de ces liquides :

LIQUIDES EXAMINÉS.	Pouvoir agglutinant.
Sérum du sang carotidien .	1/1000
Veine porte.	1/600—1/700
Veine sus-hépatique . . .	1/600
Veine splénique	1/150
Veine rénale	1/1000

Je tiens à faire remarquer que ce tableau est en complet accord avec le précédent, du moins en ce qui concerne la bile et l'urine. Le sang de la veine porte a été pris au moment de l'entrée de ce vaisseau dans le

(1) COURMONT : loc. cit.

(2) BOSSAERT : loc. cit.

foie, c'est-à-dire après la réunion des veines intestinales avec la veine splénique, qui, comme on peut le voir, ramène un sang très pauvre en agglutinines; il n'est donc pas étonnant que le sang arrivant au foie par la veine porte ait un pouvoir agglutinant moindre que le sang carotidien.

N'oublions pas qu'au foie doit arriver encore, par l'artère hépatique, une certaine quantité de sang, faible il est vrai, mais riche en substances agglutinantes. Or, la veine sus-hépatique donne un sang agglutinant à 1/600, c'est-à-dire que la quantité d'agglutinines qu'elle charrie est certainement inférieure à celle qui entre dans le foie. Qu'est devenu le reste de ces substances? Il ne m'est pas difficile de répondre que certainement la plus grande partie, sinon la totalité, doit être recherchée dans la bile, qui m'a donné (v. p. 316) un pouvoir agglutinant bien plus élevé que les autres sécrétions de l'organisme.

Quant à la conclusion qui découle de l'examen du sang de la veine splénique, elle est évidente : la rate doit être, dans le charbon, considérée comme un organe destructeur des agglutinines.

Reste la veine rénale, qui a une teneur en substances agglutinantes aussi forte que le sang artériel; ce fait tend naturellement à faire admettre un rôle absolument nul du rein dans l'élimination et la destruction des agglutinines. S'il en est ainsi, l'urine ne doit pas agglutiner le charbon Vaccin I et, en réalité, c'est bien le cas.

En résumé, *je conclus à la destruction d'une très forte proportion d'agglutinines par la rate; le foie en élimine une quantité beaucoup moindre par la bile; pour les reins, ils ne semblent guère intervenir dans l'élimination de ces substances.*

Enfin, une faible quantité d'agglutinines est éliminée par l'humeur aqueuse, les larmes et la salive.

Je suis du reste d'accord avec Courmont (1) et Arloing (2) en ce qui concerne le rôle de la rate, le premier dans l'infection typhique, le second dans la péripneumonie des bovidés. Au contraire, Courmont admet un rôle éliminateur des reins et un pouvoir destructeur du foie, ce qu'il ne me paraît pas possible d'appliquer au charhon.

§ II. Relations entre les agglutinines et les autres propriétés du sérum.

A. *Rapports entre les pouvoirs agglutinant et bactéricide.*

Un important caractère différentiel entre les lysines et les agglutinines, c'est que les premières sont détruites, comme les diastases, par la chaleur,

(1) Courmont : loc. cit.

(2) Arloing : Semaine médicale, 1896, p. 261.

et que les secondes lui résistent. Cette divergence ne suffit évidemment pas pour faire admettre une distinction radicale entre ces substances. Si réellement celles-ci sont étrangères les unes aux autres, elles doivent différer sur bien d'autres points, comme par exemple leur origine, leurs diverses propriétés physiques, etc. *L'origine* des substances bactéricides notamment a fait l'objet de nombreux travaux. Depuis les mémorables découvertes de METSCHNIKOFF, HAFKIN (1) en 1892 a émis l'avis qu'elles étaient sécrétées par les leucocytes; un peu plus tard DENYS (2) démontrait expérimentalement que, sans leucocytes, le sang n'est nullement germicide et tirait de là la conclusion très logique, que c'était aux leucocytes et particulièrement aux polynucléaires que le sang doit ce pouvoir bactéricide. Depuis, LONDON (3) est arrivé au même résultat. D'autres auteurs sont allés plus loin; c'est ainsi que BUCHNER (4), SCHATTENFROH (5), LÖWIT (6), JACOB (7) et BAIL (8) sont parvenus par des moyens différents, à extraire des leucocytes des substances bactéricides.

A l'heure actuelle, la grande majorité des auteurs font de certains leucocytes et des organes qui les élaborent la source des substances microbicides.

Ces données m'ont indiqué la marche à suivre dans cette partie du travail; je rechercherai d'abord s'il existe un lien entre le pouvoir agglutinant d'une part et d'autre part l'état réfractaire des animaux normaux et le pouvoir bactéricide de leur sérum; puis nous verrons si en augmentant le pouvoir agglutinant, on exalte en même temps la propriété germicide; nous établirons directement l'influence de l'agglutination sur la vitalité des microbes; enfin nous aborderons la grosse question de l'origine des agglutinines.

---

(1) HAFKIN : *Ueber den Ursprung und Vorkommen der Alexinen im Organismus*. Centralbl. für Bakteriol., 1892, t. XII, p. 801.

(2) DENYS : *Sur la part des leucocytes dans le pouvoir bactériologique du sang de chien*. La Cellule, t. X. 1er fasc.

(3) LONDON : *De l'influence de certains agents pathologiques sur les propriétés bactéricides du sang*. Archives des sciences biologiques de l'Institut Impérial de St Pétersbourg, t. VI, no 2.

(4) BUCHNER : *Neuere Fortschritte in der Immunitätsfrage*. München. medic. Wochenschr., 1894, No 24 et 25.

(5) SCHATTENFROH : *Ueber des Vorhandensein von bactericiden Stoffen in den Leucocyten und deren Extraction*. Munchen. medic. Wochenschr., 1897, No 1.

(6) LÖWIT : *Ueber die Beziehung der Leukocyten zur bactericiden Wirkung und zur alkalischen Reaction des Blutes der Lymphe*. Ziegl. Beitr., 1897, t. XXII.

(7) JACOB : Zeitschr. für klinische Medecin, 1897, p. 466.

(8) BAIL : Archiv f. Hygiene, XXX, XXXII.

1° Comparaison entre le pouvoir agglutinant et l'état de réceptivité des diverses espèces animales au charbon.

Comme il a été dit déjà, le sérum normal de la plupart des animaux de laboratoire agglutine, à concentration plus ou moins considérable, le charbon Vaccin I; d'autre part, on connait assez bien l'état réfractaire ou réceptif des diverses espèces animales au charbon, ce que certains savants mettent en rapport avec l'existence d'un pouvoir bactéricide du sang *in vivo*, élevé ou nul suivant le cas, quelque soit du reste la façon dont s'opère cette propriété microbicide. Voyons s'il est possible d'établir un parallèle entre le pouvoir agglutinant et l'état réfractaire des animaux normaux au charbon.

Espèces animales	Résistance à l'infection	Pouvoir agglutinant
Chien . . .	Réfractaire	1/100
Rat	»	1/10
Chèvre . . .	Réceptif	1/60
Cobaye . . .	»	1/40
Souris . . .	»	nul.
Bœuf. . . .	»	1/120
Lapin . . .	»	1/50
Homme . . .	»	1/50—1/500
Cheval . . .	Très sensible	1/30
Pigeon . . .	Peu sensible (SAWTCHENKO[1])	nul.

Il est évident, d'après ce tableau, que ce n'est pas au pouvoir agglutinant que certains animaux doivent d'être réfractaires à l'infection charbonneuse. C'est ainsi que la souris, qui est l'animal le plus sensible au charbon, et le rat, le plus réfractaire, ont tous deux un pouvoir agglutinant très bas. D'un autre côté, le chien, réfractaire au bacillus anthracis et l'homme, très réceptif, ont un pouvoir agglutinant élevé. Entre ces extrêmes, il existe d'autres espèces qui, comme la chèvre, le cobaye, le bœuf, possèdent un pouvoir agglutinant bien marqué et qui sont cependant fort sensibles à l'infection par ce microbe.

En résumé, *on ne peut pas établir de relation entre le pouvoir agglutinant et l'état réfractaire des animaux au charbon.*

2° Comparaison entre le pouvoir agglutinant et le pouvoir bactéricide in vitro du sérum normal.

Visant un certain nombre de travaux antérieurs, BORDET(2) a fait remarquer récemment que l'on avait certainement mis sur le compte des

(1) SAWTSCHENKO : Annales Pasteur, décembre 1897.

(2) BORDET : Annales Pasteur, mars 1899.

substances bactéricides un certain nombre de constatations dues aux agglutinines. Pour déterminer si un sérum est bactéricide, on a procédé généralement de la façon suivante : à une quantité donnée de sérum, on ajoute une anse d'émulsion microbienne et, de temps à autre, on prélève une anse de ce mélange, que l'on ensemence en gélatine, coulée en plaque Petri. On compte chaque fois les colonies. Or, il peut très bien se faire que l'on obtienne moins de colonies après une heure qu'après 10 minutes, par exemple, sans que l'on puisse conclure qu'un certain nombre de microbes aient été tués par le sérum; il a suffi que celui-ci ait agglutiné ces microbes; un amas bacillaire en gélatine ne donnera qu'une colonie tout comme un microbe isolé.

J'ai modifié cette méthode de façon à tenir un compte exact du rôle de l'agglutination dans les résultats obtenus.

A 1 c.c. de sérum normal de chien agglutinant à 1/50, j'ajoute 5 gouttes d'émulsion charbonneuse, alors que ce c.c. de sérum eut suffi pour agglutiner 50 c.c. de la même émulsion. En même temps j'ajoute une quantité semblable de cette émulsion à 1 c.c. d'eau distillée. Aussitôt après, je prélève de chacun de ces 2 tubes une anse que j'ensemence en gélatine, coulée en plaque Petri. La même manœuvre est répétée à des moments de plus en plus éloignés. Le tube de sérum et le tube d'eau distillée, ensemencés de charbon Vaccin, sont constamment maintenus à l'étuve à 37°; d'autre part, les plaques Petri sont portées à une température uniforme de 22°, où elles ont séjourné pendant 5 jours. Ce n'est qu'après ce temps que la numération des colonies a été faite, contrairement à plusieurs auteurs qui n'ont laissé les plaques à l'étuve que très peu de temps et qui ont conclu à un pouvoir bactéricide, peut-être pour n'avoir pas attendu assez longtemps l'apparition des colonies.

A chaque ensemencement en plaque Petri, je prélève en même temps une anse de sérum et du tube témoin, dont je fais ensuite une préparation colorée au bleu de méthylène phéniqué, dans le double but de constater l'influence de l'agglutination et les modifications qu'auraient pu subir les bacilles charbonneux au contact du sérum. J'ai résumé dans le tableau suivant toutes les données nécessaires, fournies par ces expériences :

Moment où sont faites plaques et préparations	Préparations	Plaques Petri
Immédiatement après : Témoin	Tous les bacilles sont isolés et bien colorés.	Colonies innombrables.
Id. Sérum (Plaque 1)	Beaucoup d'amas très nets, bien colorés, à côté de bacilles isolés et bien colorés.	2880 colonies.
1/2 h. après : Sérum (Plaque 2)	Agglutination encore plus marquée; bacilles toujours bien colorés.	2168 colonies.
5 h. après : Sérum (Plaque 3)	Agglutination très intense; bacilles toujours bien colorés.	5013 colonies.

Ainsi donc, les préparations microscopiques n'ont jamais montré un seul bacille qui ne s'imprégnât pas convenablement de matière colorante; aucun ne m'est jamais apparu avec les modifications morphologiques que les auteurs ont vues et considérées comme l'indice de la mort prochaine du microbe. Du reste, si la coloration n'est pas considérée comme un signe de vitalité du microbe, comparons les données que fournissent les cultures sur plaques. Il est évident que, au moment même de l'ensemencement en sérum, le pouvoir bactéricide de celui-ci n'a pas eu le temps d'agir; sinon les substances bactéricides seraient plus désinfectantes que la plupart des substances chimiques les plus actives (sublimé à 1/1000, etc.). Seule l'agglutination qui a été intense, étant donné l'énorme quantité de sérum employée proportionnellement à la dose d'émulsion, a pu agir instantanément et c'est ce qu'ont montré les préparations. C'est elle qui nous explique l'énorme différence qui sépare le nombre de colonies de la plaque témoin, de celui de la plaque 1. Si le pouvoir bactéricide a pu agir, ce n'est que plus tard; peut-être alors voudrait-on lui attribuer la faible différence de nombre qui existe entre les plaques 1 et 2. Mais cette hypothèse est peu admissible : en effet, cette différence est très minime; de plus à la diminution du nombre de colonies a rapidement succédé une forte augmentation de ce nombre et enfin les préparations, 1/2 heure après l'ensemencement, montrent des amas plus grands et plus riches en bacilles que les préparations faites aussitôt après cet ensemencement.

En somme, ce n'est pas au pouvoir bactéricide qu'est due la chute brusque du nombre de colonies constatée dans la plaque 1, c'est à l'agglutination, c'est à ce fait qu'un amas microbien ne donne qu'une colonie tout comme un bacille isolé. Le fait que le sérum *normal* de chien n'est pas bactéricide pour le charbon vaccin I est du reste conforme aux conclusions de Denys et Havet pour le charbon et de Sawtchenko pour le charbon Vaccin.

Je rapprocherai ici les données que m'a fournies le pouvoir agglutinant des sérums normaux et celles que Sawtchenko a trouvées pour le pouvoir bactéricide des mêmes sérums :

Sérums agglutinant bien :	Cobaye :	pas bactéricide.
	Chien :	id.
Sérums agglutinant peu :	Cheval :	très bactéricide.
	Rat :	bactéricide.
Sérum n'agglutinant pas :	Pigeon :	peu bactéricide.

En d'autres termes, *absence complète de tout rapport;* ce sont même les sérums considérés comme les plus bactéricides (cheval et rat) qui agglutinent peu; tandis que les moins bactéricides (cobaye, chien) agglutinent le

mieux. Il n'y a qu'une seule concordance (pigeon), ce qui n'infirme en aucune façon le résultat de tout l'ensemble.

3° Comparaison entre le pouvoir agglutinant et la propriété germicide du sérum chez les animaux injectés.

On m'objectera peut-être que le pouvoir agglutinant du sérum normal des animaux est insuffisant pour servir de base à une conclusion quelconque et que celle-ci serait autre probablement, si on employait un sérum très agglutinant. C'est à réfuter cette objection que servira l'expérience suivante où j'ai cherché à mettre en évidence le pouvoir bactéricide du sérum d'un chien rendu agglutinant à 1/320 par une injection d'émulsion charbonneuse (v. p. 305).

Voici quelle a été ma manière d'opérer : Le sérum est réparti en tubes stérilisés à la dose de 1 c.c.; les tubes A et C sont employés comme tels, le 1er additionné d'une anse d'émulsion de charbon Vaccin I, le 2d d'une anse d'une culture en bouillon de staphylocoque, microbe non agglutiné par le sérum en question. Les autres tubes, B et D, sont chauffés pendant 45 minutes à 55°; cette opération m'avait été dictée par la supposition de l'existence d'un pouvoir bactéricide intense, pouvoir qui, comme on le sait, est détruit par la chaleur; étant donné que la chaleur reste sans action sur le pouvoir agglutinant, toute divergence entre l'action des sérums chauffés et celle des sérums non chauffés devait donc être attribuée à la disparition du pouvoir bactéricide. Le tube B est ensuite additionné d'une anse d'émulsion charbonneuse et le tube D d'une anse de culture de staphylocoque pyogène en bouillon. Ici encore les plaques Petri sont ensemencées avec une anse du sérum cultivé à des intervalles de plus en plus grands et portés à 22° jusqu'à éclosion des colonies. Comme dans l'expérience précédente, j'ai ensemencé, en témoin, dans 1 c.c. d'eau distillée, une anse d'émulsion de charbon Vaccin I; de ce tube une anse a été immédiatement ensemencée en plaque Petri.

Désignation du moment de l'ensemencement de la plaque	Désignation de la plaque	Date de l'apparition des colonies	Nombre de colonies
Immédiatement après l'ensemencement en sérum	Témoin	4e jour	Innombrables.
	A. Plaque 1	6e »	25.
	B. » 2	7e »	30.
	C. » 3	2e »	Innombrables.
	D. » 4	2e »	»
3 heures après	A. » 5	6e »	120.
	B. » 6	6e »	71.
	C. » 7	3e »	Innombrables.
	D. » 8	3e »	»
24 heures après	A. » 9	5e »	»
	B. » 10	5e »	»
	C. » 11	3e »	»
	D. » 12	3e »	»
3 jours après	A. » 13	3e »	»
	B. » 14	3e »	»
	C. » 15	3e »	»
	D. » 16	3e »	»

Des préparations microscopiques faites en même temps que les plaques Petri montrent une multitude d'amas très bien marqués et dont les microbes sont parfaitement colorés par le bleu de méthylène.

Comme pour l'expérience précédente, la comparaison entre la plaque témoin et les plaques 1 et 2 montre l'influence considérable du pouvoir agglutinant du sérum sur le nombre de colonies, influence qui n'est que l'accentuation de celle que j'ai notée dans l'expérience précédente. La comparaison entre les plaques 1 et 2, puis entre 5 et 6, 9 et 10 et enfin 13 et 14, indique d'autre part que la chaleur n'a rien enlevé au sérum, qu'il n'y a pas plus de pouvoir bactéricide avant qu'après le chauffage, que celui-ci a laissé intact le pouvoir agglutinant, seule cause du petit nombre de colonies que l'on compte dans les plaques 1, 2, 5 et 6.

De même que plus haut (v. p. 321) l'expérimentation avait montré l'absence de tout pouvoir germicide dans le sérum normal du chien, cette recherche prouve qu'une injection sous-cutanée de 1 c.c. d'émulsion de charbon Vaccin I augmente considérablement le pouvoir agglutinant, sans provoquer de propriété microbicide.

On m'objectera probablement que la coloration des amas microbiens ne prouve nullement la conservation des bacilles qui les composent et qu'il est éminemment probable que les sérums dont j'ai fait usage, sont réellement bactéricides, ce pouvoir faisant sentir son action sur les microbes agglutinés et les rendant inaptes à la prolifération. Les colonies que j'ai observées dans les plaques faites immédiatement après ensemencement en sérum, proviendraient des bacilles non agglutinés, qui auraient ainsi échappé à l'action germicide du sérum, leur prolifération expliquant le nombre croissant de colonies, constaté dans les plaques Petri faites à des moments de plus en plus éloignés de l'ensemencement en sérum agglutinant. Il est un moyen bien simple d'élucider cette question, c'est de suivre sous le microscope des microbes agglutinés par le sérum. Voici ce que donne cette observation.

4° *Vitalité des microbes agglutinés.*

Je me suis servi, pour agglutiner le charbon Vaccin I, du sérum de chien qui, à la suite d'une injection sous-cutanée, était encore actif à 1/200. A 2 gouttes de ce sérum déposées dans un tube à essai stérilisé, j'ajoute 36 gouttes de gélatine fondue au bain-marie et 2 gouttes d'une émulsion de charbon. Le mélange contient donc 1/20 de sérum et 1/20 d'émulsion ; j'emploie donc le sérum à une dose dix fois plus forte que la dose limite de son pouvoir agglutinant, tout comme cela avait été du reste fait dans les expériences précédentes. Le tube est alors porté pendant 1/2 heure à 37° de façon à maintenir la gélatine liquide et à permettre ainsi l'action du sérum. Après quoi, j'en prélève, à l'aide d'une pipette stérilisée, une goutte que je dépose sur un couvre-objet stérilisé et

maintenu à une température voisine de 37°; le couvre-objet est ensuite retourné sur un porte-objet excavé, la préparation luttée à la paraffine et examinée au microscope. Dès que j'ai trouvé un amas bien net et bien isolé des autres et des bacilles libres, je fixe la préparation sur la table du microscope et le tout est porté à l'étuve à 22°.

Ce procédé m'a permis de constater que le sérum sanguin n'avait nullement atteint la vitalité des microbes agglutinés. Après 1 jour d'étuve à 22°, en effet, ceux-ci présentent tout autour d'eux une quantité plus ou moins considérable de filaments composés de microbes disposés l'un à la suite de l'autre. On voit nettement partir ces filaments des microbes agglutinés.

J'ai répété cette expérience avec le sérum du même chien, après qu'il eut reçu assez d'injections pour amener son pouvoir agglutinant à 1/900 (sérum 2 gouttes, gélatine 36, émulsion 2); il n'empêcha nullement la multiplication des microbes agglutinés, qui proliférèrent aussi bien que les bacilles restés isolés dans la goutte pendante.

Ces deux expériences prouvent donc que *dans l'infection charbonneuse, le sérum agglutinant, à quelque dose que ce soit, le charbon Vaccin I, n'est nullement bactéricide pour ce microbe.* Ce résultat me suggéra l'idée d'expérimenter d'autres sérums sur d'autres microbes.

En possession d'un sérum de typhoïdique, agglutinant le bacille d'EBERTH à 1/50, j'ai mélangé 1 goutte de ce sérum à 9 gouttes de gélatine et 1 goutte d'émulsion de bacillus typhosus; le sérum agissait donc à la dose de 1/11. Il s'est formé ainsi des amas qui, quoique bien nets, n'étaient formés que par une dizaine de bacilles environ; le lendemain, ils sont transformés en amas très grands, où les microbes sont fortement serrés les uns contre les autres, ce qui prouve une forte multiplication des bacilles agglutinés.

Pour faire pendant au sérum agglutinant le charbon Vaccin I à 1/900, j'ai également utilisé un sérum obtenu par M. VAN DE VELDE et agglutinant le bacille d'EBERTH à la dose extrêmement faible de 1/100.000. Je l'ai néanmoins employé à la dose colossale de 1/10. Après 12 heures déjà, les amas, très nets naturellement au moment où j'ai fait la préparation en goutte pendante, ont tellement proliféré qu'ils se touchent et que tout le champ du microscope est envahi de bacilles.

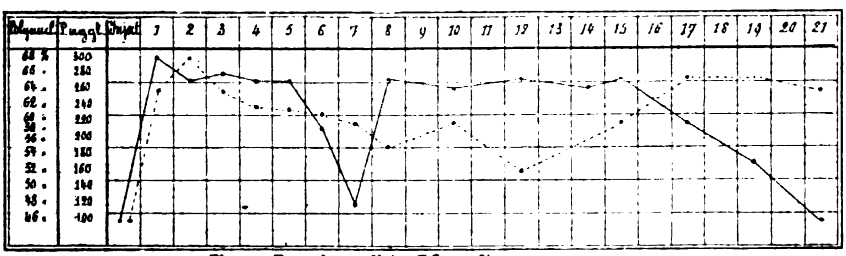
En résumé, les microbes agglutinés par le sérum spécifique ne sont nullement tués; ils conservent, tout aussi bien que les autres, leur puissance de multiplication, quelle que soit la dose employée du sérum qui les agglutine et quelle que soit l'intensité de son pouvoir agglutinant; ce fait s'est vérifié tant pour le bacille d'EBERTH que pour le charbon Vaccin I.

5° *Rapports entre le pouvoir agglutinant et la proportion de leucocytes polynucléaires dans le sang.*

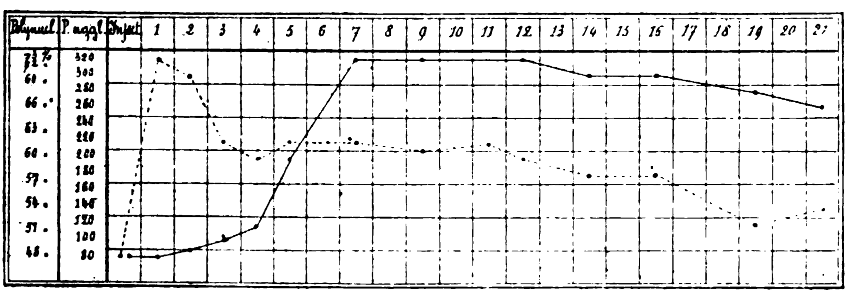
Il est admis par plusieurs savants que le pouvoir bactéricide du sang (v. p. 318) est lié très intimement à la proportion de leucocytes et particulièrement de polynucléaires qui circulent dans le sang. Si, ainsi que GRUBER(1) et COURMONT(2) en émettent l'hypothèse, le pouvoir agglutinant marche de pair avec la propriété protectrice du sérum (GRUBER) ou avec son pouvoir atténuant (COURMONT), nous devons trouver, semble-t-il, une relation entre les variations de la réaction agglutinante et de la proportion de polynucléaires chez un animal, dont on influence la propriété agglutinative.

A cet effet, j'ai injecté (v. p. 305) au chien I 1 c.c. d'émulsion de charbon Vaccin I et au chien II, en outre, 20 c.c. de bicarbonate de soude à 8 %. En même temps que je suivais les variations du pouvoir agglutinant de ces chiens, je cherchais celles de la proportion de polynucléaires contenus dans leur sang. Pour arriver à une approximation aussi exacte que possible, j'ai étalé sur 3 couvre-objets une goutte de sang; après dessication et fixation de la préparation avec 2 ou 3 gouttes d'un mélange d'alcool absolu et d'éther sulfurique à parties égales, j'ai coloré d'abord avec une solution aqueuse d'éosine à 1/2 % pendant 1/2 minute; puis après lavage à l'eau et dessication, avec une solution aqueuse concentrée de bleu de méthylène. La préparation est ensuite lavée à l'eau et, après dessication, montée dans le baume de Canada. On obtient ainsi des préparations très claires dans lesquelles les noyaux des leucocytes ressortent très bien. Je compte ensuite l'ensemble des globules blancs d'une part et les polynucléaires de l'autre dans une dizaine de champs de chaque préparation et je prends la proportion, ce qui donne une approximation assez exacte.

Voici les résultats auxquels m'ont conduit ces recherches :



Chien I: P. aggl. ——; % de Polynucléaires.....



Chien II: P. aggl: —; % de Polynucléaires.....

---

(1) GRUBER : München. medic. Wochenschr., n° 9. 1896.

(2) COURMONT ; loc. cit.

Je crois qu'il est inutile de faire ressortir quelle discordance constante il existe entre les variations du pouvoir agglutinant et de la richesse du sang en polynucléaires dans ces expériences. Si, d'après la première expérience, on pouvait croire au début à une association intime des deux phénomènes, en les voyant atteindre à peu près en même temps leur summum, on observe, au contraire, dans la seconde, que le maximum du pouvoir agglutinant n'apparait que 6 jours après celui de la proportion des polynucléaires. Si, se basant sur ce dernier fait, on attribuait le maximum du pouvoir agglutinant à la mise en liberté d'agglutinines par les leucocytes en circulation, dont le summum s'est fait plus tôt, ainsi que Widal et Sicard(1) en ont émis l'hypothèse, il suffit de se reporter à la première expérience pour constater que là au contraire, c'est le pouvoir agglutinant qui s'est développé au maximum en premier lieu.

Quant au déclin de la courbe, elle nous montre, surtout dans la première expérience, le nombre de polynucléaires, d'abord en baisse, atteindre de nouveau un taux élevé, alors que le pouvoir agglutinant tombe rapidement. Enfin, le milieu de la courbe nous montre dans le tableau du chien I, un désaccord complet entre le pouvoir agglutinant et la proportion de polynucléaires dans le sang.

J'ai injecté le bicarbonate de soude, parce que Fodor(2) a découvert que la résistance au microbe, qui est au fond une question de phagocytes, était fortement exaltée par l'administration de cette substance en injection sous-cutanée. On peut constater d'après le dernier tableau, que loin d'exciter le pouvoir agglutinant, cette matière a plutôt retardé l'ascension de sa courbe et qu'elle n'a pas porté ce pouvoir à un taux beaucoup plus élevé que chez le chien I. Ici donc encore, la propriété agglutinative et l'immunité sont en désaccord.

A côté de cette expérience, j'en ai du reste entrepris une autre qui montre l'absolue indépendance des agglutinines et des substances bactéricides. Ainsi que MM. Denys et Havet(3) l'ont si bien démontré par la filtration du sang, la présence de leucocytes dans le sang est nécessaire pour que celui-ci soit bactéricide. J'ai utilisé cette méthode pour séparer du sang ces leucocytes et rien qu'eux.

---

(1) Widal et Sicard : Ann. Pasteur, mai 1897.

(2) Fodor : *Neuere Untersuchungen über die bacterientödtende Wirkung des Blutes und über Immunisation.* Centralbl. f. Bakteriol., VII, p. 753.

(3) Denys et Havet : *Sur la part des leucocytes dans le pouvoir bactéricide du sang de chien.* La Cellule, X, 1er fasc.

Après avoir porté par des injections sous-cutanées répétées et à doses croissantes de charbon Vaccin I, le pouvoir agglutinant du chien II de 1/70 à 1/800, je lui soutire par la carotide, aseptiquement, une certaine quantité de sang. 45 c.c. sont rendus incoagulables par l'addition d'oxalate de potassium à une dose telle que le mélange contienne 1 °/oo de ce sel. Je m'étais assuré au préalable que l'oxalate à cette dose ne provoque pas l'agglutination du charbon Vaccin I et que, mélangé au sérum, il n'en augmente ni n'en diminue le pouvoir agglutinant. C'est donc un excellent moyen de rendre le sang incoagulable, sans en altérer la faculté agglutinative. Une partie de ces 45 c.c. sont filtrés suivant la méthode de DENYS; le reste est laissé en repos pour obtenir le plasma par simple décantation. J'ai ensuite recherché le pouvoir agglutinant dans les divers liquides comme l'indique le tableau suivant :

LIQUIDES EXAMINÉS	Pouvoir agglutinant.
1. Sérum obtenu par coagulation du sang non additionné d'oxalate de potassium	1/800.
2. Plasma sans leucocytes ni globules rouges (formant les couches supérieures du sang oxalaté non filtré)	1/800.
8. Plasma surnageant au-dessus des globules rouges dans le filtrat, 14 heures après le début de la filtration, sans avoir été mélangé à la couche sous-jacente d'hématies	1/800.
4. Le même, après ce mélange	1/800.
5. Liquide resté sur le filtre	1/800 (mais plutôt moins prononcé).

En résumé, le résultat de cette expérience est, pour le pouvoir agglutinant, exactement le contraire de celui que MM. DENYS et HAVET ont trouvé pour le pouvoir bactéricide. Elle démontre en effet la présence constante des agglutinines dans le plasma, qui les transmet ensuite au sérum, et l'absolue indépendance de ces substances d'avec les leucocytes. A elles deux, ces dernières expériences montrent donc que *les agglutinines ne sont pas sécrétées par les leucocytes dans le sang en circulation.*

6° *Abandon des agglutinines par les leucocytes morts.*

Les expériences précédentes n'ont, je le sais, aucune valeur pour les auteurs qui, comme BAIL (1), ont prétendu que les leucocytes polynucléaires n'émettaient les substances bactéricides qu'après leur mort. Pour continuer ma démonstration, il me faut donc rechercher si, comme pour ces dernières, les agglutinines sortent des leucocytes après la mort de ceux-ci. Les expériences citées plus haut ont déjà prouvé qu'elles appartiennent au sérum en propre, qu'elles y existent déjà quand on le sépare des leucocytes

(1) BAIL : Archiv für Hygiene, XXX, XXXII ; Berlin. klin. Wochenschr., 1897, n° 41 ; 1898, n° 42.

alors que ceux-ci sont encore vivants. Néanmoins, j'ai tenu à démontrer d'une façon plus certaine l'indépendance de l'origine des agglutinines et des leucocytes morts et dans ce but, j'ai cherché s'il y avait moyen de fabriquer un extrait agglutinant comme certains auteurs ont obtenu un extrait bactéricide.

BUCHNER emploie à cet effet la congélation; LÖWIT broie la collection leucocytaire après l'avoir additionnée d'eau distillée et de poudre de verre (1); SCHATTENFROH prépare ses extraits de deux façons différentes; dans l'une, après avoir traité les leucocytes comme LÖWIT, il porte le tout à l'étuve à 37° pendant 4-5 heures; dans l'autre, il fait agir sur les leucocytes broyés avec de l'eau distillée, une température de 58° pendant 3/4 d'heure.

J'ai pu utiliser d'abord le pus d'un abcès chaud développé chez un enfaut d'un an. Après avoir déterminé le pouvoir agglutinant du sérum sanguin de cet enfant, j'ai traité le pus suivant les différentes méthodes auxquelles les auteurs ont eu recours pour obtenir leur extrait leucocytaire bactéricide. Il va sans dire que, ainsi que le recommandent ces savants, je me suis assuré par des préparations microscopiques que le broyage suivi ou non de la macération ou de la chaleur, de même que la congélation, n'avaient pas laissé intacts les leucocytes, mais les avaient au contraire détruits tous, plus ou moins complètement. Voici les résultats auxquels m'ont conduit ces recherches :

LIQUIDES EXAMINÉS		Pouvoir agglutinant
1. Sérum du sang de l'enfant, obtenu par coagulation		1/80
2. Sérum du pus par centrifugation		1/30
3. Extrait LÖWIT	Pus 1 c.c. Eau distillée 5 c.c. Sable	1/4, à cause de la dilution : 1/24
4. Extrait SCHATTENFROH *a)*	Pus 1 c.c. Eau distillée 4 c.c. Macération pendant 4—5 h. dans l'eau distillée à 37°	1/4, » » » 1/20
b)	Pus 1 c.c. Eau distillée 5 c.c. Chauffer pendant 3/4 d'heure à 58°	1/4, » » » 1/24
5. Extrait BUCHNER : Congeler 1 c.c. de pus 2 fois, puis addition de 5 c.c. d'eau distillée		1/4, » » » 1/24

(1) Au lieu de poudre de verre, j'ai employé le sable, qui n'a pas l'inconvénient de laisser dans les liquides une certaine quantité de sels de soude, reproche qu'on peut faire à la poudre de verre et ce qui pourrait amener une action de ces sels sur les substances actives de ces extraits.

Comme on le voit, en tenant compte de la dilution du pus par l'eau distillée, on arrive à un pouvoir agglutinant qui est bien en-dessous de celui du sérum sanguin; or, si les leucocytes contenaient et émettaient après leur mort les agglutinines comme ils contiennent les substances germicides, ainsi qu'on l'admet généralement, les extraits qu'on en retire devraient être beaucoup plus agglutinants que ce sérum. Il en résulte que si le pouvoir agglutinant ne vient pas des leucocytes, l'extrait qui renferme les agglutinines ne peut les tenir que du sérum du pus; il suffit de jeter un coup d'œil sur le tableau pour reconnaître que le pouvoir agglutinant du sérum du pus et des différents extraits ne sont séparés l'un de l'autre que par des différences rentrant dans le domaine des erreurs possibles et pour conclure que c'est bien au sérum du pus qu'apppartiennent les agglutinines renfermées dans les extraits.

Voyons maintenant si les leucocytes, qui sont privés à l'état normal de substances agglutinantes, en acquièrent sous l'influence d'injections multiples de charbon Vaccin I.

J'ai expérimenté d'abord avec du pus formé accidentellement dans le tissu cellulaire sous-cutané du dos chez un chien (chien II, *a)*, dont le pouvoir agglutinant atteignait à ce moment 1/600; 2° avec le pus d'un nouvel abcès développé chez le même chien (chien II, *b)* alors que son sérum agglutinait à 1/900; 3° avec le pus d'un abcès développé accidentellement chez un cobaye injecté dont le pouvoir agglutinant avait été de la sorte porté de 1/40 à 1/100: enfin 4° avec le pus d'un abcès formé chez le chien III au moment où il agglutinait à 1/1000. J'ai ensuite provoqué une suppuration intrapleurale chez un chien (chien II, *c)*, quand, à la suite d'une injection de charbon Vaccin I, il avait un pouvoir agglutinant de 1/320; enfin j'ai renouvelé chez ce chien (chien II, *d)* une pleurésie purulente, quand il agglutina à 1/900. Pour obtenir aseptiquement ces empyèmes pleuraux, je me suis servi du procédé indiqué par BUCHNER (1) au moyen de la caséine végétale. Après avoir dissout celle-ci dans une solution de potasse caustique, à 1/2 °/o à 37°, on précipite par un peu d'acide chlorhydrique dilué; on redissout ensuite le précipité dans de l'eau distillée additionnée de quelques gouttes de soude caustique On obtient ainsi une solution jaune brunâtre, claire et absolument limpide. Après stérilisation, j'injecte ce liquide de façon aseptique, en quantité suffisante pour obtenir de la suppuration. Voici les résultats auxquels je suis arrivé :

I. *Pus sous-cutané accidentel.*		*Pouvoir agglutinant.*
1. Chien II *a)*. Sérum sanguin par coagulation		1/600
Sérum du pus		1/80
Extrait BUCHNER	Pus 1 c.c. Eau distillée 1/2 c.c. 2 congélations successives	1/20, à cause de la dilution 1/30

(1) BUCHNER : Berlin. klin. Wochenschr., 1890, n° 47.

		Pouvoir agglutinant.	
2. Chien II *b)*. Sérum sanguin par coagulation			1/900
Extrait Löwit	Pus 1/2 c.c. Eau distillée 5 c.c. Sable	1/20, » » »	1/220
3. Cobaye (renseignement fourni par M. Malvoz)	Sérum sanguin		1/100
	Extrait Buchner		1/10
4. Chien III. Sérum sanguin par coagulation			1/1000
Sérum du pus			1/600
Extrait Löwit	Pus 3 c.c. Eau distillée 3 c.c. Sable	1/180, » » »	1/360
Extrait Schattenfroh *a)*	Pus 2 c.c. Eau distillée 2 c.c. Macération pendant 3 heures à 37°	1/100, » » »	1/200
b)	Pus 2 1/2 c.c. Eau distillée 2 1/2 c.c. Chauffé 1/2 heure à 60°	1/130, » » »	1/260
Extrait Buchner	Pus 1 c.c. Eau distillée 1 1/2 c.c. 2 congélations de 3 min.	1/240, » » »	1/480

II. *Pus d'un empyème pleural.*

1. Chien II *c)* : j'injecte dans la plèvre 6 c.c. d'une solution de gluten aséine à 5 °/o; 3 jours après, je retire une faible quantité de pus, qui est très fluide (8—10 fois plus de sérum que de dépôt leucocytaire).

Sérum sanguin		1/320
Sérum du pus		1/120
Extrait Buchner		1/80

2. Chien II *d)* : j'injecte dans la plèvre 10 c.c. de la solution de glutencaséine, mais cette fois à 8 °/o; 3 jours après, j'obtiens environ 4 c.c. de pus.

Sérum sanguin			1/900
Sérum du pus, par centrifugation			1/400
Extrait Löwit	Pus 1 partie Eau distillée 19 parties Sable	1/3, à cause de la dilution	1/60
Extrait Schattenfroh *a)*	Pus 1 partie Eau distillée 4 parties Sable	1/30, » » »	1/150
b)	Pus 1 partie Eau distillée 4 parties	1/40, » » »	1/200
Extrait Buchner : Congeler 2 fois le pus, puis ajouter 5 parties d'eau		1/20, » » »	1/120
Sérum normal de chien agglutinant à 1/80 et additionné de partie égale de pus		3 jours après	1/120

Ici aussi rien de plus manifeste que l'absence de rapport entre le pouvoir agglutinant et les leucocytes; tout ce que les extraits leucocytaires contiennent d'agglutinines leur vient de la faible quantité de sérum qui reste toujours entre les globules blancs dans le pus le mieux déposé. La mort des leucocytes n'amène nullement le passage des agglutinines dans le sérum.

En résumé, *tant à l'état normal que chez les animaux dont on a exalté le pouvoir agglutinant par des injections successives de charbon Vaccin I, on peut affirmer que les leucocytes ne sont nullement producteurs ou détenteurs des agglutinines et, par conséquent, à l'opposé des substances bactéricides, que leur mort n'amène pas le passage de ces substances dans le sérum, qui les contient au contraire primitivement.*

7° *Intervention des divers organes dans la production des agglutinines.*

La question de l'intervention des divers organes dans la production des agglutinines a fait déjà l'objet de quelques recherches. Pour ACHARD et BENSAUDE (1), pour ARLOING (2), les agglutinines se forment dans le sang, et cette opinion est basée sur ce fait qu'ils en ont trouvé une plus grande quantité dans le sang qu'aux endroits d'injection. D'un autre côté, COURMONT (3) démontra que chez les typhoïdiques, les organes contiennent moins d'agglutinines que le sang et d'autant moins qu'ils sont plus infectés; aussi conclut-il à cette hypothèse que le bacille d'EBERTH s'opposerait par lui-même ou par ses toxines à la production des agglutinines ou même interviendrait dans leur destruction; les substances agglutinantes seraient formées dans le sang, détruites en partie par les organes infectés et, ainsi que je l'ai dit antérieurement, éliminées en partie par certains de ces organes, par exemple, la rate. Dans la péripneumonie des bovidés, ARLOING (4) arrive à la même conclusion. FODOR et RIGLER (5) trouvèrent aussi que chez les animaux injectés au typhus, le pouvoir agglutinant des organes est toujours inférieur à celui du sérum sanguin.

D'autre part, PFEIFFER et MARX (6) admettent que la rate est un organe formateur d'agglutinines. Enfin VAN EMDEN (7) vient, dans ces tout derniers temps, d'attribuer à presque tous les organes d'animaux injectés au

(1) ACHARD et BENSAUDE : Archives de médec. expérim., 1896, No 6.

(2) ARLOING : Semaine médicale, 1896, p. 261.

(3) COURMONT : Loc. cit.

(4) ARLOING : Semaine médicale, 1896, p. 261.

(5) FODOR et RIGLER : Centralbl. f. Bakteriol., Bd. XXIII, p. 930.

(6) PFEIFFER et MARX : Centralbl. f. Bakteriol., Bd. XXVII, p. 272.

(7) VAN EMDEN : Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XXX, 1er Heft, p. 19.

bactérium coli, un rôle formateur d'agglutinines; pour lui, la rate, la moelle osseuse, les ganglions lympathiques, le foie, les reins et même les poumons fourniraient au sang des substances agglutinantes.

Il résulte de là que la participation des organes dans un sens ou dans l'autre à la production des agglutinines est loin d'être éclaircie. J'ai cherché quel pouvait être ce rôle en ce qui concerne le charbon Vaccin I.

Je me suis servi d'animaux normaux, ainsi que d'animaux injectés. Après les avoir tués par la saignée à blanc, de façon à écarter le plus possible les causes d'erreur pouvant résulter de la présence du sang, j'ai traité leurs organes de la même façon que le pus pour la fabrication de l'extrait LÖWIT, c'est-à-dire que je les ai broyés avec 6 parties d'eau distillée et du sable; le lendemain, après dépôt, j'ai pris le pouvoir agglutinant du liquide surnageant, en tenant évidemment compte de la dilution.

Voici le résultat de ces recherches :

I. Animaux normaux.

ORGANES EXAMINÉS	Pouvoir agglutinant.
1. Cobaye normal :	
Sérum sanguin . . .	1/40.
Rate	en-dessous de 1/2; à cause de la dilution × 7 = en-dessous de 1/14.
Moelle osseuse des fémurs	» 1/2 » » » 1/14.
Foie.	» 1/2 » » » 1/14.
Pancréas	» 1/2 » » » 1/14.
Glandes sous-maxillaires	1/2 » » = 1/14.
Rein	en-dessous de 1/2; » » = en-dessous de 1/14.
Testicules	» 1/2 » » » 1/14.
Cœur	» 1/2 » » » 1/14.
Muscle pectoral . . .	» 1/2 » » » 1/14.
Encéphale	» 1/2 » » » 1/14.
Poumons	» 1/2 » » » 1/14.

2. Je rangerai ici les expériences semblables que j'ai faites sur les divers organes d'un chevreau (v. p. 311), à cause de la faible quantité d'agglutinines que renfermait son sang qui n'agglutinait, on le sait, qu'à 1/16. J'examinai le thymus, le corps thyroïde, la rate, la moelle osseuse, le foie et les reins. Jamais je n'ai pu constater d'agglutination avec les extraits obtenus; ce qui montre combien était faible la teneur de ces organes en agglutinines; n'oublions pas en outre que ces animaux étaient mort-nés, par conséquent que je n'ai pu par la saignée carotidienne enlever à l'organisme tout le sang que cette manœuvre peut donner; si elle avait pu être exécutée, elle n'aurait évidemment qu'accentué encore le résultat que je viens de mentionner.

II. Animaux injectés.

ORGANES EXAMINÉS	Pouvoir agglutinant.
1. Cobaye agglutinant à 1/120	
Sérum sanguin . . .	1/120
Ganglions lymphatiques cervicaux	1/2. à cause de la dilution, × 7 = 1/14
Rate.	1/2, » » » 1/14
Moelle osseuse des fémurs	en-dessous de 1/2, à cause de la dilution, × 7 = en-dessous de 1/14
Foie.	1/2, » » » 1/14
Pancréas	1/4, » » » 1/28
Glandes sous-maxillaires	en-dessous de 1/2, » » » en-dessous de 1/14
Rein.	» 1/2, » » » » » 1/14
Testicule	1/2, » » » 1/14
Cœur	en-dessous de 1/2, » » » en-dessous de 1/14
Muscles.	» 1/2, » » » » » 1/14
Encéphale	» 1/2, » » » » » 1/14
Poumons	» 1/2, » » » » » 1/14
2. Cobaye agglutinant à 1/300	
Sérum sanguin . . .	1/300
Rate (l'extrait contient beaucoup de sang). .	1/10, » » » 1/70
Moelle osseuse des fémurs (l'extrait contient un peu de sang) . . .	1/4, » » » 1/28
Foie.	en-dessous de 1/2, » » » en-dessous de 1/14
Glandes sous-maxillaires	1/4, » » » 1/28
Pancréas	1/2, » » » 1/14
Rein (l'extrait contient beaucoup de sang). .	1/6, » » » 1/42
Testicule	1/2, » » » 1/14
Cœur	en-dessous de 1/2, » » » en-dessous de 1/14
Muscles	» 1/2, » » » » » 1/14
Encéphale	» 1/2, » » » » » 1/14
Poumons (l'extr. contient assez bien de sang). .	1/2, » » » 1/14

3. Chien III, agglutinant à 1/1000. On n'ajoute que 5 fois le poids d'eau, ce qui porte la dilution à 6 et non à 7, comme dans les expériences précédentes.

ORGANES EXAMINÉS	Pouvoir agglutinant.
Sérum sanguin . . .	1/1000
Ganglions lymphatiques cervicaux	1/8, à cause de la dilution, × 6 = 1/48
Ganglion lymphatique bronchique	1/16, » » » 1/96
Ganglion inguinal interne	1/7, » » » 1/42
Rate	1/14, » » » 1/84
Moelle osseuse des fémurs	1/4, » » » 1/24
Foie.	1/12, » » » 1/72
Pancréas	1/5, » » » 1/30
Glandes sous-maxillaires	1/12, » » » 1/72
Parotide	1/4, » » » 1/24
Reins	1/6, » » » 1/36
Testicule	1/6, » » » 1/36
Cœur	1/3, » » » 1/18
Muscle pectoral . . .	1/2, » » » 1/12
Encéphale.	1/4, » » » 1/24
Poumons	1/16, » » » 1/96

On est évidemment frappé, en examinant ces tableaux, de ce fait important que pas un organe, tant chez les animaux injectés que chez les sujets normaux, ne possède un pouvoir agglutinant égal à celui du sérum sanguin, qui reste toujours beaucoup au-dessus de celui des extraits. Je ne puis donc admettre ici, pour aucun organe en particulier, un rôle de quelque importance que ce soit dans la formation des agglutinines, car ce qui a amené VAN EMDEN et d'autres à conclure à ce rôle pour la rate, le foie, les reins, etc., c'est le fait de trouver chez ces organes un pouvoir agglutinant au moins égal à celui du sang. Or, chez le cobaye normal, par exemple, à part les glandes sous-maxillaires, aucun tissu n'agglutine; chez le 1er cobaye injecté, seul le pancréas — que jamais personne n'a songé à désigner comme formateur des agglutinines, — atteint un pouvoir agglutinant appréciable, sans cependant atteindre même le quart de celui du sérum. Chez le 2d cobaye injecté, la moelle osseuse agglutine tout comme les testicules; la rate même n'atteint pas le 1/4 de la quantité d'agglutinines du sérum. Enfin, chez le chien III, aucun organe n'agit au 1/10e du sérum correspondant et c'est le poumon qui devrait dans ce cas revendiquer le rôle principal dans la formation des substances agglutinantes.

Si, d'autre part, chez les animaux injectés nous trouvons de réelles

différences dans le pouvoir agglutinatif des différents organes, le deuxième tableau nous montre que ce sont précisément les tissus, contenant le plus de sang, malgré la saignée préalable à la fabrication des extraits, qui ont donné le pouvoir agglutinant le plus élevé : moins les organes sont riches en sang, moins ils renferment d'agglutinines. Autrement dit, le pouvoir agglutinant des extraits organiques est en rapport avec la quantité de sang qu'ils renferment. C'est dans le sang que paraissent s'élaborer les agglutinines et c'est à lui que les extraits des organes doivent leur réaction agglutinative, comme c'était dans les expériences rapportées antérieurement (v. p. 332) au sérum du pus que les extraits leucocytaires devaient le leur.

Par conséquent, si les lysines et les substances préventives tirent leur origine des leucocytes et des organes formateurs de ces derniers (rate, moelle osseuse, ganglions lymphatiques), il en est tout autrement des agglutinines, qui trouvent précisément dans certains de ces tissus (rate) un foyer de destruction. L'origine des substances agglutinante d'une part, bactéricide et préventive de l'autre, différencie donc nettement ces produits les uns des autres.

Les cellules de l'organisme paraissent, en somme, rester bien plus passives dans l'élaboration des agglutinines, que dans celle des autres substances acquises des sérums. C'est ce rôle passif des cellules de l'organisme que je vais chercher à mettre en relief dans l'expérience suivante.

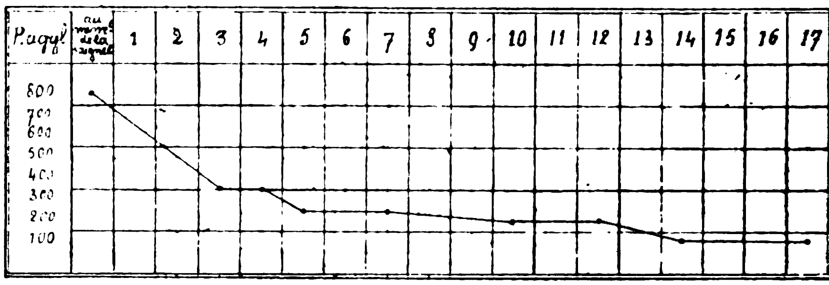
Supposons un instant que les agglutinines aient leur lieu d'origine dans un ou plusieurs organes de l'animal en expérience ou même dans la totalité de ceux-ci, et que brusquement on enlève entièrement les substances agglutinantes, qu'ils ont, à un moment donné, déversées dans le sang. Cet enlèvement brusque des agglutinines du sang n'aura pas d'effet sur la production de ces substances par les organes; ceux-ci vont continuer comme par le passé à sécréter ces produits, qui s'accumuleront à nouveau dans l'organisme. De même qu'un animal immunisé contre le bacille tétanique (Roux et Vaillard(1)) ou diphtéritique (Salomonsen et Madsen(2)) reforme des antitoxines, après qu'on lui en a enlevé le plus possible par une saignée considérable, de même cette saignée chez un chien agglutinant sera suivie d'une nouvelle ascension de la réaction agglutinative de son sérum.

(1) Roux et Vaillard : *Contribution à l'étude du tétanos*. Ann. Pasteur, 1893.

(2) Salomonsen et Madsen : *Sur la reproduction de la substance antitoxique après de fortes saignées*. Ann. Pasteur, 1898.

C'est ce procédé que j'ai employé dans l'expérience suivante :

Quand le chien II eut, à la suite d'injections sous-cutanées de charbon Vaccin I, son pouvoir agglutinant porté à 1/800, comme je lui supposais une masse sanguine de 750 c.c., je lui enlevai par une saignée carotidienne 300 c.c. de sang ; après quoi, je lui fis une injection intraveineuse de 500 c.c. de sérum physiologique. Je pris dans la suite, à intervalles réguliers, son pouvoir agglutinant, en ayant soin de ne plus lui injecter d'émulsion charbonneuse. Voici le tableau obtenu :



Le sang d'un chien qui avait acquis par une série d'injections un pouvoir agglutinant de 1/800, à qui on avait laissé lors d'une saignée assez d'agglutinines pour que son pouvoir agglutinant soit encore de 1/350, perd donc ces dernières en 17 jours. Que faut-il conclure de là ? Ou bien les cellules de l'organisme sont passives et les agglutinines accumulées dans le sang s'éliminent petit à petit, sans qu'il s'en forme de nouvelles. Ou bien au contraire elles proviennent des organes de l'animal, auxquels les injections ont précisément procuré le pouvoir de les fabriquer. Dans ce dernier cas, il faut bien admettre qu'un grand nombre d'injections — ce chien avait reçu au moins une centaine d'injections — ont dû développer d'une façon bien autrement puissante cette propriété productrice des organes que ne peut le faire une seule injection *de même dose,* puisque nous avons vu qu'une série d'injections porte le pouvoir agglutinant à 1/900, alors qu'une seule injection de même dose ne la porte qu'à 1/320. S'il en est ainsi, comment se fait-il que la totalité des agglutinines fournies par des organes à production intense (animal injecté longtemps) soit éliminée dans le même laps de temps que celles qu'élaborent les organes d'un animal injecté une seule fois (v. p. 305). Si nous comparons en effet l'expérience de la saignée et l'expérience de la page 305, nous constatons qu'après 22 jours, le pouvoir agglutinant a disparu chez un chien qui n'a reçu qu'une seule injection, par conséquent chez lequel le pouvoir producteur d'agglutinines par les organes est faible et qui ne peut donc qu'en mettre peu en circulation dans le sang. D'autre part, après 17 jours, le pouvoir agglutinant a disparu chez un chien qui a reçu énormément de

charbon Vaccin I, dont la faculté productrice d'agglutinines est intense et dont les organes versent par conséquent une grande quantité de ces substances dans le sang.

En d'autres termes, il faudrait le même temps pour que des organes fortement excités perdissent leur pouvoir producteur, que d'autres, peu excités, ce qui paraît bien peu probable; il nous reste donc l'hypothèse dans laquelle *l'organisme ne joue dans l'augmentation du pouvoir agglutinant de son sang qu'un rôle relativement passif.*

8° *Comparaison entre les propriétés des agglutinines et celles des lysines.*

Nous avons vu antérieurement que, d'après les travaux connus, les lysines diffèrent des agglutinines notamment par l'action de la chaleur. Les premières, en effet, cèdent, les secondes résistent à une température de 55-60° appliquée pendant une demi-heure. J'ai répété l'expérience en ce qui concerne les agglutinines du charbon Vaccin I et je suis arrivé au même résultat que NICOLLE et HALIPRÉ, et HAYEM.

D'autre part, BUCHNER (1) a démontré que la congélation, même répétée, ne diminuait pas le pouvoir bactéricide des liquides en expérience; c'est même sur ce fait qu'il a basé la production de son extrait leucocytaire. Nous avons vu (v. p. 315), qu'il en est absolument de même pour les agglutinines du charbon.

En somme, *si celles-ci diffèrent des substances bactéricides en ce qui concerne l'action de la chaleur, elles se comportent toutes deux de même façon vis-à-vis de la congélation.*

D'autre part, BUCHNER (2) a également expérimenté les substances microbicides au point de vue de la dialyse à travers un tube de parchemin. Placé, je crois, dans des conditions à peu près analogues aux miennes, il a vu la dialyse se faire quand le liquide inférieur est constitué par de l'eau pure et rester absolument nulle quand on remplaçait celle-ci par le sérum physiologique. Or, nous avons vu (p. 313), que dans ces conditions, les agglutinines passent à peu près totalement à travers le dialyseur quand il s'agit d'eau pure et passent encore de moitié quand le liquide inférieur se rapproche autant que possible du sérum normal du chien.

Les lysines et les agglutinines ne se comportent donc pas tout-à-fait de la même façon dans la dialyse à travers le parchemin.

Comme on se le rappelle, j'ai constaté que les agglutinines des

(1) BUCHNER : Centralbl. f. Bakteriol., 1889, n° 6.
(2) BUCHNER : Centralbl. f. Bakteriol., 1889, n° 5.

liquides exsudés dans l'organisme, ne passaient nullement, en ce qui concerne le charbon, à travers un sac de collodion. Je ne connais pas de fait semblable dans la littérature en ce qui concerne les lysines; mais MM. MALVOZ et LAMBOTTE ont vu, au laboratoire de Liège, que si on met dans la cavité péritonéale d'un cobaye immunisé contre le bacillus typhosus et dont le sang agglutine fortement ce dernier, un sac en collodion renfermant une bonne émulsion de typhosus, les bacilles, 15 heures après, sont transformés en boules (phénomène de PFEIFFER), ce qui prouve que, dans l'organisme, les lysines passent parfaitement à travers un sac de collodion.

En ce qui concerne la dialyse à travers un sac de collodion, les agglutinines diffèrent donc complètement des lysines.

9° *Particularités de l'immunisation par le charbon Vaccin I.*

a) Cette expérience de la dialyse à travers le sac de collodion a encore une conséquence bien autrement importante. Non seulement je n'ai jamais constaté d'amas dans l'émulsion contenue dans le sac en collodion, mais je n'ai jamais observé le phénomène de PFEIFFER, alors qu'il se produit dans la même expérience chez les animaux injectés contre le typhosus. Dans ce dernier cas, il y a formation de lysines et d'agglutinines. Dans l'immunisation charbonneuse au contraire, pas de lysines, car elles auraient filtré à travers le sac de collodion et y auraient produit le phénomène de PFEIFFER. C'est la preuve que les substances bactéricides et les agglutinines sont absolument étrangères les unes aux autres, puisqu'*on peut, par des injections de charbon Vaccin I, provoquer la formation des secondes, sans amener la production des premières.*

b) Je tiens encore à faire remarquer la différence qui existe entre l'ascension du pouvoir agglutinant et la façon dont se forment les autres substances actives acquises au cours de l'immunisation. Il est généralement admis que, pour obtenir un sérum antitoxique, bactéricide ou préventif suivant les cas, on arrive beaucoup mieux au but en injectant pendant longtemps de petites doses d'émulsion microbienne ou de produits toxiques, qu'en injectant en une fois une dose énorme de ces derniers. Il faut exciter longtemps les tissus de l'organisme pour qu'ils se mettent à produire en abondance les substances antitoxiques, bactéricides ou préventives.

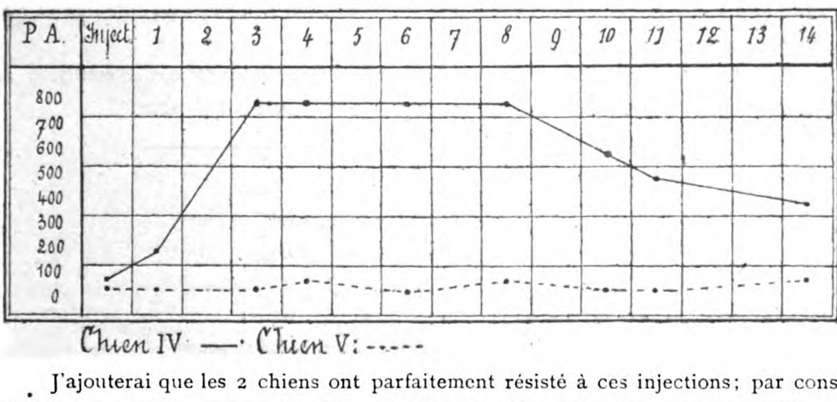
Au contraire, nous avons vu que si on peut, par de petites injections, répétées, obtenir un pouvoir agglutinant élevé (v. p. 306), on peut arriver à une réaction agglutinative aussi forte, et pour ainsi dire du jour au lendemain, en injectant en une seule fois une dose très considérable

d'émulsion charbonneuse. Il est du reste probable qu'une dose 10 ou 20 fois supérieure à celle que nous avons employée dans cette expérience, aurait amené aussi rapidement un pouvoir agglutinant 10 ou 20 fois plus fort. Il semble peu admissible que ce soit à une intervention active des organes que l'on doive attribuer ce fait; les tissus ont en effet besoin d'une excitation plus longue et ne se mettent pas d'emblée à produire en grande quantité des substances qu'ils n'avaient pas l'habitude d'élaborer.

En résumé, *la façon dont le pouvoir agglutinant fait son ascension est différente de celle des propriétés antitoxique, bactéricide et préventive.*

c) On a vu, à propos de la spécificité des agglutinines du Vaccin I du charbon (v. p. 308), qu'elles n'ont aucune action sur le charbon virulent. Il devenait ainsi très intéressant de faire l'expérience inverse, c'est-à-dire d'injecter à un chien une émulsion de charbon virulent et de rechercher si, de cette facon, on avait augmenté son pouvoir agglutinant vis-à-vis du charbon Vaccin I. On comprend le haut intérêt de cette expérience au point de vue de l'interprétation exacte du rôle de la réaction agglutinative dans la défense de l'organisme et de la question si troublante de la spécificité des sérums.

Pour cela j'ai choisi 2 chiens absolument du même poids (chiens IV et V, de 2 1/2 kilogrammes); au premier j'ai injecté en une fois tout le dépôt d'une culture de charbon Vaccin I sur agar, après 1 jour; au second, j'ai injecté la même dose, mais de charbon virulent. J'avais naturellement titré au préalable leur pouvoir agglutinant normal, qui était de 1/70 pour le chien IV et 1/50 pour le chien V. Voici le résultat comparatif de ces expériences :



J'ajouterai que les 2 chiens ont parfaitement résisté à ces injections; par conséquent, en ce qui concerne particulièrement le chien V, ils ont, d'une façon quelconque que nous n'avons pas á élucider, détruit les bacilles charbonneux qu'ils avaient reçus.

L'extrême différence qui sépare ces deux tracés permet de considérer, me semble-t-il, *le rôle des agglutinines dans la défense de l'organisme comme extrêmement problématique*. Dans le cas contraire en effet, le chien V, qui a

été soumis à une injection de microbes très virulents, à laquelle il a résisté, aurait dû produire une quantité d'agglutinines bien autrement considérable que le chien IV, qui n'a résisté qu'à un bacille atténué. Or c'est précisément l'inverse que nous observons.

10° *Le sérum d'un animal immunisé par le charbon Vaccin I est-il préventif?*

On sait que chez les animaux immunisés, le sérum peut présenter des propriétés variées telles que le pouvoir *bactéricide,* représenté le mieux dans l'expérience de PFEIFFER chez les cobayes immunisés contre le choléra et la fièvre typhoïde; le pouvoir *préventif* qui se retrouve dans certains sérums bactéricides, alors même que ceux-ci ont été chauffés à 55° et ont perdu leurs lysines : ce pouvoir préventif consiste dans la propriété de rendre un animal résistant à l'action d'un microbe virulent. Habituellement, les pouvoirs préventif et bactéricide se rencontrent simultanément dans un même sérum; mais il y a des cas où un animal immunisé présente un sérum simplement préventif, sans être bactéricide; tel est le cas pour le charbon d'après SAWTCHENKO, pour le plus bleu d'après GHEORGHIEWSKY (1). Enfin METSCHNIKOFF cite le coccobacille de la pneumo-entérite des porcs comme capable de rendre le sérum du lapin uniquement préventif, sans être bactéricide ou agglutinant.

Il fallait donc se demander si le sérum d'un animal injecté du charbon Vaccin I possédait, à côté de sa réaction agglutinative, un pouvoir préventif.

Pour cela, 4 cobayes reçoivent en même temps des doses croissantes de sérum agglutinant à 1/1000 : 1, 2, 3 et 4 c.c. (2); le lendemain chacun d'eux reçoit encore 1 c.c. du même sérum.

En même temps, on leur injecte, ainsi qu'à 2 témoins, 0,75 c.c. d'émulsion de charbon virulent, en un autre endroit du corps. Voici le résultat obtenu :

Témoin I . . .	mort après 2 1/2 jours.
Témoin II . . .	survit encore après 12 jours.
Cobaye I : 2 c.c.	mort après 5 jours.
» II : 3 c.c.	» » 5 »
» III : 4 c.c.	» » 3 »
» IV : 5 c.c.	survit encore après 12 jours.

Je ne puis donc admettre facilement un pouvoir préventif du sérum que j'ai

(1) GHEORGHIEWSKY : Annales Pasteur, 1899, n° 4.

(2) Remarquons combien nous sommes au-dessus des doses employées par MESNIL (Annales Pasteur, août 1898), qui a trouvé chez un sérum n'agglutinant qu'à 1/100 après 1 heure, un pouvoir préventif tel que 1/160 c.c. suffit pour préserver une souris.

obtenu, puisque, s'il est vrai que le cobaye IV a résisté, il en est de même du témoin II ; de plus les cobayes I et II (2 et 3 c.c.) ont en somme résisté plus longtemps encore que le cobaye III (4 c.c.).

11° *Le sérum d'un animal immunisé par le charbon Vaccin I est-il antidiastasique ?*

Dans un travail récent, EHRLICH (1) annonce que MORGENROTH, à son laboratoire, a constaté qu'après des injections de présure à des animaux, on obtenait un sérum antidiastasique, c'est-à-dire paralysant l'action de la présure.

Déjà précédemment, DUNGERN (2) avait signalé que le sérum d'animaux soumis à l'influence de certains microbes liquéfiant la gélatine, présentait des propriétés antifermentatives, en ce sens que ce sérum paralysait l'action des enzymes sécrétées par les dits microbes et liquéfiant la gélatine.

Enfin, tout récemment, GHEORGHIEWSKY (3) trouvait que le sérum des animaux injectés avec le bacille du pus bleu présentait la propriété, lorsqu'on l'ajoute à une culture en voie de prolifération de bacilles pyocyaniques, d'empêcher la fonction chromogène.

J'ai fait quelques expériences pour rechercher si le sérum de mon chien rendu agglutinant à un haut degré ($^1/_{1000}$) vis-à-vis du vaccin charbonneux, n'empêche pas la liquéfaction de la gélatine ensemencée de charbon virulent.

J'ai ajouté à quelques tubes de gélatine des doses croissantes de sérum agglutinant à 1/1000 (5, 10, 15 gouttes et 1/2 c.c.). Ensuite je les ai ensemencés, ainsi qu'un tube témoin, avec du charbon Vaccin I. 4 jours après, tous les tubes commencèrent à se liquéfier avec la même intensité et la liquéfaction s'est continuée exactement de la même façon dans tous les tubes.

Il semble donc que le sérum obtenu par l'immunisation par le charbon Vaccin I n'est pas antidiastasique.

§ III. CONCLUSIONS.

1° Le sérum normal de presque tous les animaux habituels de laboratoire agglutine le charbon Vaccin I.

2° Le pouvoir agglutinant normal varie d'intensité d'une espèce à l'autre, et dans la même espèce, d'un individu à l'autre.

3° Sous l'influence d'une injection sous-cutanée d'émulsion de charbon Vaccin I, on augmente la propriété agglutinante ; après être restée un certain temps à un taux élevé, cette propriété revient peu à peu à la normale.

---

(1) EHRLICH : Berlin. klin. Wochenschr., 1889, n° 1.

(2) DUNGERN : Centralbl. f. Bakteriol., 18 nov. 1898.

(3) GHEORGHIEWSKY : loc. cit.

4° De petites injections, répétées fréquemment et régulièrement, donnent un sérum fortement agglutinant après un temps relativement long; on peut obtenir très rapidement un résultat au moins aussi marqué par une seule injection très forte.

5° Le sérum rendu agglutinant pour le charbon Vaccin I est spécifique, au point qu'il n'agglutine pas le charbon virulent.

6° Les agglutinines du charbon diffusent, mais difficilement, à travers les parois vasculaires; la facilité de leur dialyse est en raison inverse de l'état de ces dernières.

7° Les agglutinines du charbon ne passent qu'en proportion très minime au fœtus.

8° Elles dialysent d'autant moins à travers le parchemin que le liquide inférieur est plus rapproché chimiquement de la constitution normale du sérum du chien; elles ne passent nullement à travers le collodion.

9° Elles résistent aussi bien à la congélation qu'à la chaleur.

10° Elles passent en général en faible quantité dans les sécrétions; la gradation descendante de la teneur de celles-ci en agglutinines est la suivante : bile, humeur aqueuse, larmes, salive, urine.

11° Elles sont détruites en grande partie par la rate, éliminées en assez forte quantité par la bile et en quantité beaucoup moindre par les larmes et la salive.

12° Il n'existe pas de relation entre le pouvoir agglutinant des animaux normaux pour le charbon Vaccin I et leur état réfractaire au charbon virulent.

13° On ne peut davantage, en ce qui concerne le Vaccin, établir de rapport entre la réaction agglutinative et le pouvoir bactéricide in vitro du sérum normal.

14° On observe la même discordance chez les animaux immunisés par des injections sous-cutanées de charbon Vaccin I.

15° Ainsi qu'on peut l'observer au microscope, la vitalité des microbes charbonneux n'est nullement influencée par l'agglutination.

16° Les agglutinines ne sont pas sécrétées, à l'inverse des substances bactéricide et préventive, par les cellules leucocytaires; il n'existe notamment aucune relation entre les variations du pouvoir agglutinant et celles de la proportion des globules polynucléaires.

17° Les leucocytes ne fournissent pas davantage de substances agglutinantes après leur mort; contrairement à ce qu'on observe pour les lysines, on ne peut pas obtenir, par les mêmes procédés, un extrait agglutinant comme on obtient un extrait bactéricide.

18° Les agglutinines du charbon ne proviennent pas, semble-t-il, des divers organes de l'animal immunisé; on ne peut donc leur assigner la même origne qu'aux lysines. Le rôle des cellules de l'organisme dans l'élaboration des agglutinines semble entièrement passif.

19° Les agglutinines diffèrent en outre des lysines, en ce qu'elles ne sont pas, comme celles-ci, sensibles à la chaleur, qu'elles dialysent mieux qu'elles à travers le parchemin et qu'elles ne passent nullement à travers les sacs de collodion.

20° L'immunisation par le charbon Vaccin I permet d'exciter la production des substances agglutinantes, à l'exclusion complète des lysines, ce qui différencie encore ces deux groupes de matières.

21° Les agglutinines se distinguent encore des substances bactéricide, préventive et antitoxique, par le fait qu'on peut très rapidement et par une seule injection, en provoquer une production intense, tandis que, pour les autres, il faut un certain temps et de nombreuses injections répétées et à intervalles assez longs.

22° La quantité d'agglutinines contenues dans le sérum n'est nullement proportionnelle, dans l'immunisation par le charbon Vaccin I, à la lutte que l'organisme doit livrer pour résister à l'infection, puisqu'une injection de charbon virulent à un animal réfractaire ne produit pas dans son sérum de substances agglutinant le charbon Vaccin I, contrairement à une injection de ce dernier. Autrement dit, les agglutinines du charbon ne semblent pas jouer de rôle dans la défense de l'organisme.

23° Le sérum agglutinant obtenu chez le chien par des injections de charbon Vaccin I, ne paraît être ni préventif, ni antidiastasique.

Liège, 15 septembre 1899.

Aus dem staatlichen serotherapeutischen Institute in Wien.
Vorstand : Professor R. Paltauf.

Ueber den Einfluss erhöhter Körpertemperatur auf Infection, Intoxication und Immunisierung

von

Dr Rudolf KRAUS
Assistenten am Institute.

I.

Seit Hippokrates ist die Frage nach dem heilenden Einflusse des Fiebers eine immer wiederkehrende Erscheinung in der praktischen Medicin geworden. Asklepiades, Galenus, Sydenham, Boerhave, Schönlein sind als Vertreter dieser Anschauung zu nennen. Wenn auch im Laufe der Zeiten Gegner dieser Lehre erstanden sind, so war der Kampf für und wider dieselbe insoferne ein aussichtsloser, als die Mittel, welche zur Entscheidung der Frage dienen sollten, noch fehlten, denn nur in der Kunst der Speculation und der Dialektik lag der Erfolg. Erst in unserer Zeit, in den letzten Jahrzehnten, konnte diese Streitfrage einigermassen gefördert werden. Unsere Kenntnisse über das Fieber selbst sind wesentlich gefördert worden, die Ursachen, das Wesen der fieberhaften Erkrankungen sind zum grössten Theile klargestellt. Das Thierexperiment ist soweit gediehen, dass es zur Lösung dieser Fragen herangezogen werden konnte.

Die Voraussetzungen zu einer gedeihlichen Lösung dieses Problems waren also zum grössten Theile erfüllt, als der Streit über den Einfluss des Fiebers auf die Infection in den Achtzigerjahren von Neuem begann. Vor allem war es Liebermeister, welcher für die antiphlogistische Lehre

eingetreten ist. LIEBERMEISTER, welcher in der Temperatursteigerung das wesentlichste Symptom des Fiebers sah, begründete seine Theorie damit, dass erhöhte Temperaturen den Organismus schädigen, und dass der Verlauf der Krankheit durch Herabsetzung der Temperatur begünstigt wird. Schon am I. Congresse für innere Medicin, wo diese Frage im Vordergrund der Discussion stand, fanden die LIEBERMEISTER'schen Ansichten Gegner, so namentlich in GERHARDT, CURSCHMANN, SEITZ. Auch auf späteren Congressen traten Kliniker der antiphlogistischen Lehre mit gewichtigen Argumenten entgegen.

Seither hat die Klinik durch statistisches Material zahlreiche Beweise geliefert, so dass die antiphlogistische Lehre LIEBERMEISTER's stark erschüttert wurde. Der erste Satz der Lehre LIEBERMEISTER's von der Schädigung des Organismus durch erhöhte Temperaturen, hat sich nicht als einwandfrei bewiesen und konnte bald nicht mehr aufrecht erhalten werden. Es wurde bisher nicht der Beweis erbracht, dass parenchymatöse Degeneration und Verfettung als Folge erhöhter Eigenwärme allein aufzufassen seien. Ein Theil der Autoren finden bei ihren Ueberhitzungsversuchen an Kaninschen und Meerschweinchen keine Veränderungen der Organe, andere wieder finden fettige Degeneration gewisser Organe. Die parenchymatöse und fettige Degeneration bestimmter Organe, welche man bei Menschen im Gefolge von Infectionskrankheiten findet, sind wahrscheinlich auf Giftwirkung zurückzuführen und nicht allein auf erhöhte Temperaturen. Dass der menschliche Organismus durch anhaltende Temperaturen über 40° zugrunde geht, ist auch nicht bewiesen, vielmehr liegen in der Literatur Fälle vor, wo bei verschiedenen Infektionskrankheiten noch höhere Temperaturen ohne Schädigung vertragen wurden (UGHETTI). Die angenommenen sonstigen Folgen des Fiebers wie Pulsbeschleunigung, Bludrucksteigerung, schwere Gehirnsymptome etc. sind erstens nicht constante Erscheinungen im Fieber und zweitens sind sie vielmehr, wie neuere Arbeiten gezeigt haben, als Folgen der Giftwirkung aufzufassen. Nachdem auch noch Kliniker (wie CURSCHMANN, NAUNYN, SENATOR, UNVERRICHT, VON JAKSCH) auf Grund ihrer an einem grossen Material gesammelten Erfahrung Stellung gegen die antiphlogistische Therapie genommen haben, hat die Lehre an praktischer Bedeutung vielfach eingebüsst. « Und so hat », wie UNVERRICHT sagt, « die Empirie, welche gerade in den Fragen der Behandlungsmethoden immer das letzte Wort zu sprechen hat, sich nicht in einem für die LIEBERMEISTER'schen Anschauungen günstigen Sinne ausgesprochen. »

Während noch der Streit zwischen LIEBERMEISTER und den anderen

Klinikern andauerte, gieng man daran, auf experimentellem Wege der Frage näher zu treten.

Schon TOUSSAINT hat im Jahre 1880 durch Erhitzung von defibriniertem Milzbrandblut durch 10 Minuten auf 55° durch Abschwächung einen Impfstoff erzeugt. Die weiteren Versuche von PASTEUR, CHAMBERLAND und ROUX zeigten, dass durch wochenlange Züchtung der Milzbrandcultur bei Temperaturen von 42°—43° die Virulenz dauernd abgeschwächt wurde. Zu gleichen Resultaten gelangten CHAUVEAU und später KOCH, GAFFKY und LÖFFLER. Diesen fundamentalen Versuchen folgten weitere Arbeiten, welche den Einfluss erhöhter Temperaturen auf die Vitalität der verschiedensten Mikroorganismen näher studierten. DE SIMONE fand, dass Temperaturen von 37°—38° Celsius Erysipelcoccen schädigen; A. FRÄNKEL, BIONDI benützten höhere Temperaturen als Abschwächungsmittel für Pneumococcen; KOCH wies nach, dass 42° bei längerer Einwirkung auf Tuberkelbacillen ungünstig einwirken; HEYDENREICH machte die Beobachtung, dass Recurrensspirillen bei 40° ihre Beweglichkeit verlieren; BUMM, STEINSCHNEIDER, FINGER konnten zu ähnlichen Resultaten bei ihren Studien über den Gonococcus gelangen. Eine neuere Arbeit von M. MÜLLER bietet insoferne mehr Interesse, als sie zum Versuchsobject den Typhusbacillus hat und den Einfluss erhöhter Temperaturen in vitro gerade auf den Erreger derjenigen Krankheit studiert, welche hauptsächlich die Stichhaltigkeit der antiphlogistischen Lehre beweisen sollte. M. MÜLLER fand bei seinen Versuchen, dass Temperaturen von 40° Typhusbacillen nicht vernichten und sie auch nicht wesentlich im Wachsthume beeinträchtigen. Erst Temperaturen von ca. 44°.5 sind bei längerer Einwirkung imstande, Typhusbacillen zu schädigen.

UNVERRICHT meint, dass durch diese Ergebnisse die Lehre von der Nützlichkeit hoher Temperaturen bei Infectionskrankheiten nichts weniger als erschüttert sei, denn dass Temperaturen von 40° den Typhusbacillus nicht abzutödten vermögen, dürfte man schon aus der klinischen Erfahrung ableiten.

Es würde uns zuweit führen, alle die Arbeiten, welche dasselbe Thema behandeln und zumeist gleiche Resultate gefördert haben, wiederzugeben. Es geht aus diesen Versuchen klar hervor, dass in vitro Temperaturen, welche verschieden hoch über das Temperaturoptimum hinausgehen, in verschieden langen Zeiträumen viele Mikroorganismen, vorwiegend die pathogenen, abschwächen, ja sogar abtödten können. Die Frage jedoch, ob das Fieber den Ablauf einer Infection beeinflusse, hat durch diese Arbeiten keinen wesentlichen Fortschritt erfahren, da man

doch die Ergebnisse in vitro nicht auf den fiebernden Organismus übertragen darf.

Die weiteren Versuche, welche sich mit der gegebenen Frage beschäftigen, verdienen schon mehr Berücksichtigung, indem denselben ein physiologischer Gedanke zu Grunde liegt. UNVERRICHT sagt, « dass diejenigen Untersuchungen von viel grösserer Bedeutung zu sein scheinen, in welchen der erkrankte Organismus selbst unter dem Einfluss der erhöhten Körperwärme studiert wird, weil diese Versuche den Bedingungen am nächsten kommen, unter welchen sich der kranke Organismus befindet, und weil hier vor allen Dingen die erhöhte Temperatur bei der Bekämpfung der Infectionskeime nicht allein und getrennt von den übrigen vitalen Kräften des Organismus ins Spiel tritt, sondern im Vereine mit diesen Hilfstruppen, von denen wir nicht wissen, in welcher Form sie sich mit der Wärmesteigerung zu einer Vertreibung des Feindes verbinden ».

Um natürliche Bedingungen für diese Versuche zu schaffen, war es nothwendig, Mittel und Methoden in Anwendung zu bringen, welche imstande wären, einen dem Fieber ähnlichen Zustand zu erzeugen. Und so finden wir, dass je nach dem Stande des Fieberbegriffes die Forscher mit verschiedenen Methoden arbeiten.

Von den älteren Versuchen führen wir zuerst die von BARD und AUBERT an. BARD und AUBERT berichten über den Einfluss des Fiebers auf die Entwicklung verschiedener Darmbacterien. Je anhaltender und höher das Fieber ist, umso rascher verschwinden die verflüssigenden Arten, von den nicht verflüssigenden widerstehen hauptsächlich Bacterium coli und noch ein anderer Bacillus. Mit dem Aufhören des Fiebers stellen sich sofort wieder die verflüssigenden Arten ein. Das Fieber übt auch beim Typhus abdominalis auf Mikroorganismen des Darmes denselben schädigenden Einfluss wie die übrigen fieberhaften Zustände.

Anschliessend daran möchten wir erinnern, dass der Einfluss fieberhafter Zustände auf das vorübergehende Sistieren des gonorrhoischen Ausflusses eine bekannte Thatsache ist. Als Ergänzung zu dieser klinischen Erfahrung können wir anführen, dass wir (KRAUS und LÖW) bei unseren Untersuchungen auch beobachtet haben, dass bei Menschen, welche eine Gonorrhoe hatten, nach subcutanen Injektionen von abgetödteten fiebererregenden Mikroorganismen die Secretion mit dem Auftreten des Fiebers sistierte, um nach ein paar Tagen wieder aufzutreten.

CHEINISSE injicierte Thieren Coccenculturen und verhinderte bei einem Theile der Versuchsthiere durch äusserliche Guajacolanwendung den Eintritt von Fieber. Während die in gleicher Weise krank gemachten

Controlthiere im Verlauf von 2—4 Wochen mit vielfachen Eiterherden zugrunde giengen, sind die künstlich in Fieberlosigkeit versetzten Thiere binnen 24—48 Stunden zugrunde gegangen. Wurde den nicht fiebernden Thieren Eigenwärme zugeführt, so erlagen sie der Krankheit weniger rasch. CHEINISSE glaubt demnach, dass der Körper im Fieber eine mächtige Wehr gegen ansteckende Krankheiten besitzt.

Directere Beweise für die vorliegende Frage sollten erst die folgende Versuche bringen. P. WALTHER hat bei seinen Versuchen die erhöhte Temperatur des Organismus durch Ueberhitzung im Brutkasten erzeugt, um bei diesen Thieren dann den Ablauf einer gesetzten Infection studieren zu können.

Im ersten Versuche wurden die Thiere mit 1 ccm Diplococcenbouillon inficiert. Das Controlthier geht nach 24 Stunden zugrunde, das Thier, welches von 11 Uhr vormittags bis 6 Uhr abends am nächsten Tag mit Unterbrechungen im Brutkasten war, stirbt erst nach 4 Tagen.

Den zweiten Versuch, wo Versuchsthier und Controlthier gleichzeitig eingehen, will WALTHER nicht gelten lassen, indem er annimmt, dass das Versuchsthier nicht an der Infection, sondern lediglich infolge der auf 44° gesteigerten Körpertemperatur zugrunde gieng.

Der dritte Versuch fällt so wie der erste Versuch aus. Das Versuchsthier überlebt das Controlthier um 48 Stunden. Aus diesen drei Versuchen kommt WALTHER zum Schlusse, dass, solange die Verbreitung der Diplococcen auf die Injectionsstelle und deren nächste Umgebung beschränkt ist, die künstliche Erhöhung der Körpertemperatur auf 41°5—42° jede Entwicklung und Vermehrung sowie die Weiterentwicklung derselben im Körper verhindern kann. Das Zustandekommen der Allgemeininfection kann man auf diese Weise beliebig lange verhüten, d. h. solange das Thier mit kurzen Unterbrechungen im Wärmekasten belassen wird. Sobald jedoch die Versuchtsthiere nach verschieden langem Aufenthalte im Wärmekasten aus demselben herausgenommen und unausgesetzt bei Zimmertemperatur belassen werden, beginnt auch sofort oder nach kurzer Zeit die Entwicklung und Vermehrung sowie die Weiterverbreitung der Diplococcen in Körper und die Infection nimmt nunmehr denselben Verlauf wie beim Controlthier.

ROVIGHI beschäftigt sich ein Jahr später mit ähnlichen Versuchen. ROVIGHI überhitzt Thiere im Wärmekasten bei 36°—40° und zeigt, dass die inficierten, mit Speichel-Bacterien der Kaninchenseptikaemie, Milzbrand, auf erhöhte Temperatur gebrachten Kaninchen und Meerschweinchen langsamer zugrunde giengen als in gleicher Weise inficierte jedoch

abgekühlte Thiere. ROVIGHI sagt, dass eine Erhöhung der Körpertemperatur innerhalb gewisser Grenzen die Widerstandskraft des Organismus gegen die stattgehabte Infection erhöht.

Nach Versuchen von ROVIGHI soll das Blut der erwärmten Kaninchen eine stärkere bactericide Kraft besitzen als dasjenige von normalen Kaninchen, und darin sucht ROVIGHI die Erklärung für die Resultate seiner Versuche. Auch diese Versuche sind nicht danach angethan, eine Beweiskraft für sich zu beanspruchen, denn der Zustand, in den die Thiere durch Ueberhitzung im Thermostat versetzt sind, ist weit davon entfernt, mit einem aus inneren Ursachen fiebernden Process gemeinsame Berührungspunkte zu haben.

LOEWY und RICHTER bemerken zu derlei Versuchen Folgendes : « Was die Bedeutung der mitgetheilten Versuche für die vorliegende Frage abzuschwächen geeignet ist und was Gegner der Lehre von der Heilkraft des Fiebers ihnen gegenüber immer einwenden können, das ist der Umstand, dass in ihnen die Erhöhung der Körpertemperatur in einer dem fieberhaften Process wenig entsprechenden Weise bewirkt wurde. Denn sie geschieht durch Einsetzen der Thiere in erwärmte Behälter, also rein passiv. Es handelt sich einfach um eine infolge der hohen Aussentemperatur eintretende künstliche Wärmestauung und es ist klar, dass hiebei ganz andere Verhältnisse in Frage kommen, als wenn aus inneren Ursachen der Anstieg der Körperwärme erfolgt. Im ersteren Falle wehrt sich das Thier mit allen ihm zu Gebote stehenden Regulationsmitteln gegen eine Erhöhung der Körpertemperatur, im letzteren strebt es einer solchen zu. Die Wärmevertheilung ist bei den künstlich erwärmten Thieren eine gänzlich andere, die Peripherie bedeutend heisser als bei den gleichen Temperaturgraden im Fieber. Das ganze äussere Verhalten des Thieres, der Modus seiner Regulation, die circulatorischen Verhältnisse, soweit der Zustand der dem Auge zugänglichen Gefässe ein Urtheil zulässt, zeigen tiefgreifende Unterschiede zwischen dem künstlich erhitzten und dem spontan seine Körpertemperatur erhöhenden Thiere.

» Ob auch Unterschiede im Ablauf des Stoffwechsels bestehen, lässt sich auf Grund der nicht übereinstimmenden Resultate, die über den Stoffwechsel bei künstlicher Erwärmung vorliegen, mit Sicherheit nicht angeben. Abgesehen von diesen qualitativen Differenzen erscheint noch mit Rücksicht auf einen weiteren Umstand die Erzeugung der Körpertemperatursteigerung durch künstlich erzwungene Ueberhitzung nicht eben geeignet. Wir meinen die Dauer und den Grad der Erwärmung, bis zu denen man gehen darf. Selbstverständlich kann man, das beweisen

klinische Erfahrungen, eine Einwirkung der gesteigerten Körpertemperatur nur erwarten, wenn sie langdauernd und continuierlich ist. Das kann man aber auf die geschilderte Art nur unter grossen Schwierigkeiten und im Einzelfall nur unsicher erreichen. Ein grosser Theil der Thiere stirbt, die überlebenden werden so geschwächt und so wenig widerstandsfähig, dass sie für Infectionsversuche unbrauchbar sind. »

Löwit äussert sich diesbezüglich ganz ähnlich wie Loewy und Richter : « Ueberblickt man diese Beobachtungen, so wird man zugeben müssen, dass manche davon mit Bezug auf die aufgeworfene Frage einer strengen Kritik nicht standhalten können. Der ungünstige Verlauf einer Infection bei Abkühlung des Körpers spricht ebensowenig dafür, dass die erniedrigte Temperatur des Körpers für sich allein hiefür verantwortlich zu machen ist, als umgekehrt der günstige Verlauf einer Infectionskrankheit bei erhöhter Temperatur causal ausschliesslich mit dieser in Beziehung gebracht werden darf. Abkühlung und Erwärmung können in sehr mannigfaltiger Weise den Thierkörper beeinflussen, so dass es nicht angeht, den geänderten Verlauf der Infection unter diesen Verhältnissen ausschliesslich auf Rechnung der geänderten Temperatur zu setzen. »

Spätere Versuche bedienen sich zur Erzeugung erhöhter Körpertemperaturen und zur Nachahmung fieberhafter Zustände anderer Methoden. Diese Methoden, wenn sie auch nicht Processe hervorrufen, die den Anforderungen des Fieberbegriffes vollkommen entsprechen dürften, sind immerhin den früher angewendeten vorzuziehen, da sie die Temperatursteigerung nicht durch Wärmezufuhr von aussen herbeiführen, sondern erhöhte Körpertemperaturen aus inneren Ursachen erzeugen. Wir wollen sehen, welche Vorzüge die folgende Methode zur Erzeugung erhöhter Körpertemperaturen besitzt, und inwieweit der hiedurch hervorgerufene Zustand dem Fieberprocesse näherkommt.

In der Arbeit : *Ueber Beziehungen des Gehirnes zur Körperwärme und zum Fieber*, haben Aronsohn und Sachs gezeigt, dass es gelinge, von einer bestimmten Stelle des Gehirnes bei Kaninchen gesteigerte Körpertemperaturen zu erzeugen, welche längere Zeit andauern können. « Die wirksame Stelle wird beim Kaninchen am besten getroffen, wenn man nach einem wenige Centimeter langen Längsschnitt durch die Kopfhaut an der Vereinigung der suttura sagittalis und der suttura coronaria so trepaniert, dass die Zacken des Trepans eben gerade über diese Sutturen als mediale und caudale Begrenzung zu stehen kommen. Nach Spaltung der Dura mater in einer für den freien Durchtritt der Nadel passenden Weite wird etwa 1 mm. seitlich von Sinus longitudinalis hinter dem einen, respective

zwischen den zwei in der Wunde sichtbaren, senkrecht dem Sinus zutretenden Gefässen der Einstich ausgeführt. Diese Stelle, von der aus Temperaturen bis 42° und darüber erzielt werden, liegt an der medialen Seite des corpus striatum in der Nähe des nodus cursorius von NOTHNAGEL. » Nach den Untersuchungen von ARONSOHN und SACHS stellt sich mit der Temperatursteigerung auch eine Abänderung des Stoffwechsels analog jenem im Fieber ein. ARONSOHN und SACHS nehmen an, dass die Zunahme der Temperatur als Ausdruck gesteigerter Verbrennungen, mithin als primär, der gesteigerte Eiweisszerfall, der sich in der vermehrten Stickstoffausfuhr kundgibt, als secundäre Erscheinung und zwar als Folge der gesteigerten Körperwärme aufzufassen sei. LÖWY und RICHTER, welche diese Methode des Hirnstiches bei ihren experimentellen Untersuchungen über die Heilkraft des Fiebers angewendet haben, sagen darüber Folgendes : « Die Vorzüge dieser Methode liegen darin, dass bei einiger Uebung sehr intensive und lang dauernde Steigerungen der Körpertemperatur zu erzeugen sind, dass weiter die gestochenen Thiere sich, was ihren Stoffwechsel, ihre Wärmeöconomie betrifft, wie Fiebernde verhalten. » Nur insoferne konnten LOEWY und RICHTER einen Unterschied zwischen Infectionsfieber und Hirnstichfieber constatieren, als beim Infectionsfieber die Alkalescenz des Blutes sehr häufig gesteigert war, wogegen beim Hirnstichfieber sie constant blieb oder in erheblichem Masse gesunken ist. LÖWIT meint demgegenüber, dass die nervöse Hyperthermie, nicht mit der fieberhaften identificiert werden kann. « Diese vom Centralnervensystem auslösbare Form der Temperatursteigerung kann nicht als echtes Fieber oder als Analogon der fieberhaften Temperatursteigerung aufgefasst werden, da die im Fieber so eigenartige Wärmeeinstellung, die wir als ein wichtiges Merkmal der fieberhaften Temperatursteigerung kennen, bei dieser Form der Temperatursteigerung nicht vorhanden ist. Nicht jede Temperatursteigerung und selbst jene nicht, bei welcher gesteigerte Wärmeproduction nachgewiesen sei, und selbst jene nicht, bei welcher gesteigerter Eiweisszerfall constatiert werden kann, ist als Ausdruck eines vorhandenen Fiebers anzusehen. »

Immerhin muss zugestanden werden, dass diese Methode zur Ausführung der für die vorliegende Frage nothwendigen Versuche sich viel mehr eignet als die früheren, wenn sie auch nicht Zustände schafft, welche allen Anforderungen des Fieberbegriffes gerecht werden können.

ENGELHARDT bedient sich, um eine erhöhte Temperatur zu erzeugen, der von ARONSOHN und SACHS angegebenen Methode des Hirnstiches. Nachdem die Temperatur der Kaninchen auf 40°.5—41° gestiegen ist,

wurden sie mit Staphylococcenculturen inficiert. Wenn wir die Versuche durchgehen, so sehen wir, dass im 1. und 2. Versuche die Controlthiere die Versuchsthiere überleben. In den weiteren 9 Versuchen überleben die Versuchsthiere die Controlthiere um 50, 14, 32, 11 Stunden, um 5, 6, 4, 3 Tage, so dass ENGELHARDT zu dem Schlusse kommt, dass der Wärmestich den Verlauf der Staphylococcenmycosis im günstigen Sinne beeinflusst, freilich bedeutet der durch den Wärmestich verliehene Schutz in den meisten Fällen nur eine Lebensverlängerung. Die Untersuchungen von ENGELHARDT stellen ausserdem fest, dass der Wärmestich keine Leukocytose hervorruft. Wohl tritt aber nach der Infection bei den gestochenen Thieren eine stetigere und bedeutendere Leukocytose ein als bei den Controlthieren.

Die wichtigste Arbeit, welche für diese Frage in Betracht kommt, scheint uns die von LOEWY und RICHTER zu sein.

LOEWY und RICHTER wenden ebenfalls zur Erzeugung der Hyperthermie den Hirnstich an. Die Versuche wurden mit verschiedenen Mikroorganismen durchgeführt. In den Versuchen mit Pneumococcen überleben in 6 Versuchen die Versuchtshiere um 10, 28, 24 Stunden bis 6 und mehr Tage.

Bei den Versuchen mit virulenten Hühnercholerabacterien erwies sich der Hirnstich als erfolglos. Die gestochenen Thiere starben ebenso wie die Controlthiere. Bei älteren und schwächeren Culturen gelang es wohl bei gestochenen Thieren eine Lebensverlängerung von 14—27 Stunden zu erzielen, eine Heilung trat in keinem Falle ein. Der erzielte Effect stand in keinem Verhältnisse zur Grösse der inficierenden Dosis, während dies bei Pneumococcen annähernd der Fall war.

Die Versuche mit Schweinerothlaufbacillen fielen ähnlich aus wie mit Pneumococcen. LOEWY und RICHTER glauben daher auf Grund dieser Versuche, dass ein günstiger Einfluss der Körpertemperaturerhöhung auf den Ablauf der angeführten Infectionen ausser Zweifel ist. — In allen Versuchen bis auf die negativen mit Hühnercholera lebten also die gestochenen Thiere länger als die Controlthiere, eine Anzahl wurde sogar definitiv geheilt.

Auf Grund dieser Versuche gelangen LOEWY und RICHTER zu dem Schlusse, dass Thiere bei einer fieberhaft gesteigerten Körpertemperatur gewissen Infectionen und Intoxicationen mit Bacteriengiften grössere Widerstandskraft entgegensetzen, ja sonst absolut tödtliche Infectionen überwinden können. Es vermag also demnach eine aus inneren Ursachen gesteigerte Körpertemperatur einen heilenden Einfluss auszuüben.

Diese bisher angeführten Arbeiten stimmen in ihren Resultaten so ziemlich darin überein, dass erhöhte Körpertemperaturen u. z. w. die durch Ueberhitzung im Wärmekasten erzeugten (WALTHER, ROVIGHI), sowie die durch den Hirnstich bedingten (ENGELHARDT, LOEWY und RICHTER) einen günstigen Einfluss auf den Ablauf einer Infection auszuüben imstande sind.

Bemerkenswerth ist, dass bei den Versuchen von LOEWY und RICHTER die, mit Hühnercholerabacterien ein ungünstiges Resultat geliefert haben. Die mit virulenten Stämmen inficierten gestochenen Kaninchen giengen nämlich ebenso schnell wie die Controlthiere zugrunde, ja selbst mit älteren und schwächeren Culturen inficierte Thiere überlebten bei einfacher und auch bei 1000-facher Dosis blos um 14—27 Stunden die Controlthiere, in keinem Falle trat aber Heilung ein. LOEWY und RICHTER glauben diese Thatsache damit erklären zu können, dass sie annehmen, der plötzliche Tod der Thiere hänge mit einer letalen Toxinwirkung zusammen. Einen Beweis für diese Annahme haben LOEWY und RICHTER nicht erbracht. Von Wichtigkeit ist zu wissen, dass der benützte Hühnercholerastamm ganz besonders virulent für Kaninchen war. Selbst Verdünnungen von 1/10000 mg tödteten noch in 15—16 Stunden. Da möglicherweise in der Virulenz des Stammes die Ursache für die Misserfolge gelegen war, schien es uns von Wichtigkeit, dieser Frage nachzugehen. Die Versuchsergebnisse mit Hühnercholerabacterien standen in strictem Gegensatze zu den mit anderen Mikroorganismen ausgeführten Versuchen. Es lag die Möglichkeit offen, dass die erhöhte Körpertemperatur nur auf gewisse Mikroorganismen oder auf Mikroorganismen von einer geringeren Virulenz einen günstigen Einfluss auszuüben imstande sei.

Unsere Versuche beschäftigen sich mit der angedeuteten Frage; sie sollen festzustellen versuchen, ob in der Virulenz der Mikroorganismen die Ursache für die Unzulänglichkeit der erhöhten Körpertemperatur zu suchen wäre. Die Versuche wurden an gesunden unbenützten Kaninchen und Meerschweinchen ausgeführt. Die Temperaturen werden nach den Angaben HÖGYES, in einer Tiefe von 5—7 cm rectal gemessen. Vor Beginn der Versuche wurde bei den Thieren die normale Temperatur festgestellt. — Zur Erhöhung der Körpertemperatur benützten wir einerseits die Methode des Hirnstiches, wie sie von ARONSOHN und SACHS angegeben wurde, andererseits führten wir in unseren Versuchen noch eine bisher zu derartigen Versuchen nicht verwendete Methode ein. Aus

älteren Versuchen und namentlich aus den Arbeiten von KREHL und MATHES wissen wir, dass neben Mikroorganismen auch verschiedene Substanzen nicht bacteriellen Ursprungs, wie z. B. Eiweisskörper, Albumosen, Peptone, Leucin, Tyrosin etc. imstande sind, Temperatursteigerungen hervorzurufen. Nach den vorliegenden Untersuchungen scheint der durch gewisse Substanzen nicht bacteriellen Ursprungs erzeugte hyperthermische Zustand dem febrilen nahe zu kommen.

Auch ist es gelungen, durch Eiweisskörper, welche aus Mikroorganismen gewonnen wurden, bei Menschen und Thieren erhöhte Körpertemperaturen hervorzurufen (BUCHNER, KREHL). KREHL und MATHES zeigten, dass aus Eiweisskörpern und aus einer Bacterium coli-Cultur Deuteroalbumosen darstellbar sind, welche in ihrer Gift- und Fieberwirkung blos quantitative Unterschiede aufzuweisen haben.

Von diesen Thatsachen ausgehend, benützten wir zur Erzeugung erhöhter Körpertemperaturen theils Deuteroalbumosen theils abgetödtete Bacterium coli- und Typhusagarculturen, welche erfahrungsgemäss starke Gift- und Fieberwirkungen bei Mensch und Thier hervorzurufen imstande sind.

Die Infection erfolgte gewöhnlich erst dann, sobald erhöhte Körpertemperatur nachgewiesen werden konnte, oder wenn erhöhte Körpertemperaturen zeitlang schon bestanden haben.

Zu den Versuchen wurden grösstentheils Streptococcenculturen benützt. Die verwendeten Streptococcen waren für Kaninchen ganz besonders pathogen, sie erzeugten eine Septikæmie, welche zum Exitus führte. Die Virulenz dieser Cultur war eine ganz besonders hohe, indem sie noch in Verdünnungen von 0,000002 c.c. letal wirkte. Zur Infection wurden 24-stündige Boullonculturen von bestimmter Virulenz verwendet. Die Dosen waren 1-fach bis 100-fach letal gewählt. Der Streptococcentod wurde durch die Section oder durch die Cultur aus dem Herzblut festgestellt.

Wir wollen gleich zur Wiedergabe der Versuche (Versuch 1—7) schreiten und die daraus sich ergebenden Schlüsse einer Besprechung unterziehen.

Im 1. Versuche (sehe Seite 371) wurden zur Erzeugung von erhöhter Körpertemperatur sterile Deuteroalbumosen benützt. Die höchsten Temperaturen, welche verzeichnet wurden, waren 40°3. Trotzdem alle Versuchsthiere mehr oder minder gefiebert haben, trat bei allen entweder nach 24 Stunden wie beim Controlthier oder nach 2 und 3 Tagen Exitus ein.

Im 2. Versuche überlebt 1 Controlthier und 1 Versuchsthier; die

2 anderen Versuchsthiere mit 1-fach und 10-fach letaler Dosis gehen in 2 und 3 Tagen ein, das Controlthier mit der 10-fach letalen Dosis in 2 Tagen. Zur Erhöhung der Körpertemperatur wurden sterile Peptonlösungen verwendet.

Im 3. Versuche haben wir abgetödtete Typhusagarculturen zur Erzeugung von erhöhter Körpertemperatur benützt. Die Agarculturen wurden in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, bei 60° durch 1 Stunde im Wasserbade stehen gelassen. Diese Aufschwemmungen wurden subcutan injiciert. Die Versuchsthiere, mit der 1-fach letalen Dosis injiciert, gehen um 1 Tag später zugrunde als das Controlthier. Die mit 10-fach letaler Dosis injicierten Kaninchen überleben, das Controlthier geht nach 2 Tagen zugrunde. Aus dem Ueberleben der 2 mit 10-fach letaler Dosis injicierten Thiere Schlüsse auf den günstigen Einfluss der erhöhten Körpertemperatur zu ziehen, ist deswegen nicht angezeigt, weil wir einestheils im vorigen Versuche schon gesehen haben, dass selbst Controlthiere überleben können, anderestheils finden wir in diesem Versuche Versuchsthiere mit der 1-fach letalen Dosis inficiert zugrunde gehen und Thiere, welche ebenso hohe Temperatur aufgewiesen haben und mit der 10-fachen Dosis inficiert wurden, überleben. Wir möchten gleich an dieser Stelle aufmerksam machen, dass individuelle Verschiedenheiten bei Kaninchen in Bezug auf Infectionsmöglichkeit mit den verschiedensten Mikroorganismen eine häufig beobachtete Erscheinung ist. F. SCHENK hat auf diese Thatsache ganz besonders hingewiesen und vor falschen Schlussfolgerungen gewarnt. Bei Streptococceninfectionen mit septikämischen oder Erysipel erzeugenden Streptococcen kann man öfters diese Resistenzverschiedenheit erfahren. Man sieht auch z. B. dass auf virus fixe einzelne Kaninchen selbst nach subduraler Impfung gar nicht oder sehr spät erkranken. Es ist wichtig, diese Erfahrungsthatsache ganz besonders hervorzuheben, da man sonst Gefahr läuft, bei einer geringen Zahl von Versuchen Scheinresultate als wirkliche Erfolge aufzufassen.

Im 4. Versuche gehen Versuchsthiere trotz hoher Temperatur mit der 1-fach letalen Dosis, mit der 10-fach letalen Dosis und mit der 100-fach letalen Dosis inficiert ebenso zugrunde wie die Controlthiere. Ein Versuchsthier, mit der 10-fach letalen Dosis inficiert, überlebt, wogegen ein anderes, nachdem es noch höhere Temperatur zeigte, mit der 1-fach letalen Dosis inficiert, um 1 Tag früher zugrunde geht als das Controlthier. Aus dem Ueberleben um 1 Tag können wir auch keine Schlüsse ziehen, da wir häufig genug beobachten dass ein Controlthier mit der 1-fach letalen

Dosis um 1 Tag ein Controlthier mit der 10-fach letalen Dosis inficiert überlebt.

Wenn wir die *Resultate dieser Versuche zusammenfassend betrachten, so finden wir, dass der erhöhten Körpertemperatur kein günstiger Einfluss quoad durationem et sanationem vitae bei Infectionen mit Streptococcen zuzuschreiben ist.*

Die Versuchsthiere sind ebenso zugrunde gegangen wie Controlthiere sowohl auf 100-fach als auch auf 10-fach und selbst auf 1-fach letale Dosen. Das Ueberleben überhaupt und das jener Thiere um 1 bis 3 Tage fassen wir als Folgen der individuellen Verschiedenheit auf und glauben nicht berechtigt zu sein, diese Resultate als irgendwelche Erfolge einer Beeinflussung durch die Hyperthermie aufzufassen.

Die Ergebnisse dieser Versuche würden auch im Einklange stehen mit den Versuchen von Loewy und Richter mit Hühnercholerabacterien. Unsere Auffassung über die Unzulänglichkeit der erhöhten Körpertemperatur auf diese Infectionen im Gegensatze zu den mit vielen anderen Mikroorganismen gemachten günstigen Erfahrungen würde dahin gehen, dass *in der hohen Virulenz und Pathogenität der Mikroorganismen die Ursache hiefür zu suchen sei.* Nachdem es bisher nicht einwandfrei gelungen ist, specifische Stoffwechselproducte bei Streptococcen zu finden, wie wir sie bei der Diphterie, Tetanus, Botulismus etc. kennen, so dürfen wir auch die Anschauung von Loewy und Richter von der letalen Toxinwirkung hier ebenso wenig acceptieren als bei der Hühnercholera.

Loewy und Richter wendeten bei ihren Versuchen die Methode des Hirnstiches an. Damit wir auch unsere Ergebnisse mit den von Loewy und Richter vergleichen können, war es nothwendig zu erfahren, ob bei durch Hirnstich erzeugten erhöhten Körpertemperaturen, dieselben Ergebnisse zu erwarten sein dürften wie in den Versuchen, in welchen erhöhte Körpertemperatur durch Albumosen, Pepton und abgetödtete Culturen hervorgerufen wurden.

Aus den Versuchen 5, 6 und 7 geht wie aus den vorangehenden hervor, dass erhöhte Körpertemperaturen, durch den Hirnstich ausgelöst, nicht imstande sind, Infectionen mit Streptococcen bei 1-fach bis 1000-facher letalen Dosis günstig zu beeinflussen. Die Versuchsthiere mit der 1-fach letalen Dosis gehen ebenso rasch zugrunde wie die Controlthiere und wie die mit 1000-facher letaler Dosis injicierten Versuchsthiere.

Im Versuch 7 sehen wir, dass ein Versuchsthier und ein Controlthier mit gleichen Dosen inficiert überleben, und dass mit gleichen Dosen inficierte Thiere (Control- und Versuchsthier) zugrunde gehen.

Anschliessend an diese Versuche haben wir Versuche ausgeführt, um den Einfluss erhöhter Körpertemperatur auf den Verlauf der experimentell erzeugten Lyssa kennen zu lernen (8. Vers., S. 374). Die Kaninchen wurden mit abgetödteten Typhusculturen injiciert. Sobald die Körpertemperatur febrile Höhen erreicht hatte, wurde virus fixe subdural injiciert. Bei 2 Kaninchen wurde am 3. Tage nochmals abgetödtete Typhuscultur injiciert. Alle 3 Kaninchen giengen prompt an Lyssa ein, so dass auch hier kein günstiger Einfluss der erhöhten Körpertemperatur auf den Verlauf der experimentellen Lyssa zu ersehen war.

Wenn wir zum Schlusse die Ergebnisse der Literatur und unserer Versuche zusammenfassen, so müssen wir zugeben, dass *erhöhte Körpertemperaturen, erzeugt durch Ueberhitzung im Wärmekasten oder durch Hirnstich, auf gewisse Mikroorganismen schädigend einwirken und den Verlauf der gesetzten Infection günstig zu beeinflussen imstande sind, aber bei Infectionen, welche mit virulentem, stark pathogenen Virus* (Hühnercholera, Streptococcen und auch virus fixe) *erzeugt sind, haben erhöhte Körpertemperaturen, hervorgerufen durch Hirnstich oder Albumosen, keinen günstigen Einfluss gehabt.* Ob in der Hyperthermie allein die Ursache für die günstigen Resultate zu suchen sei, muss vorderhand dahingestellt bleiben, da doch auch andere Factoren wie erhöhte Oxydation, Alkalescenz und Leukocytose in der Beeinflussung der Infection mit eine Rolle spielen dürften.

II.

Bei der weitere Verfolgung der Frage nach dem Einflusse erhöhter Körpertemperaturen auf die gesetzte Infection giengen wir daran zu erfahren, wie locale Infectionen in Gegensatze zu den bereits erörterten allgemeinen Infectionen durch erhöhte Körpertemperaturen in ihrem Ver- und Ablaufe beeiflusst werden können.

Es liegen in dieser Richtung bereits einzelne Arbeiten vor, welche wir, ehe wir auf unsere Versuche zu sprechen kommen, wiedergeben wollen. Das Object, an dem diese Versuche durchgeführt wurden, ist das Kaninchenohr, welches für derlei Versuche am geeignetsten erscheint. Die erhöhten Temperaturen werden entweder dadurch erzeugt, dass die Kaninchen im Wärmekasten überhitzt wurden oder indem der Halssympathicus durchschnitten wurde oder durch den ARONSOHN-SACHS'schen Hirnstich.

Bezüglich der Erzeugung der erhöhten Temperatur am Kaninchenohr durch die Sympathicusdurchschneidung möchten wir erinnern, dass

Cl. Bernard's Auffassung dahin gieng, dass die Temperatursteigerung am Ohre nicht Folge der geänderten Blutströmung nach der Nervendurchschneidung sei, sondern dass durch den Nervus sympathicus die locale Wärmebildung im Gewebe im Sinne einer Temperatursteigerung beeinflusst werde. Die Wirkung der Sympathicusdurchschneidung wird von Claude Bernard nicht auf die Zufuhr einer grösseren Menge körperwarmen Blutes zum Ohre, sondern auf einen directen Einfluss des Nervus sympathicus auf die locale Wärmebildung zurückgeführt, durch welche erst die vermehrte Einströmung von Blut zum Ohre veranlasst wird. Erst durch spätere Versuche wurde festgestellt, dass die raschere Blutströmung in den nach Sympathicusdurchschneidung erweiterten Ohrgefässen die Ursache der erhöhten Körpertemperatur sei. Der Einfluss des peripheren Nervensystems auf die Steigerung oder Herabsetzung der Temperaturverhältnisse im Gewebe erfolgt wie gewöhnlich unter dem Einflusse des Gefässsystems. Eine Methode, welche imstande wäre, blos erhöhte Temperaturen local zu erzeugen, ohne die begleitenden Momente, wie z. B. Hyperæmie, etc. hervorzurufen, besitzten wir nicht. Wir dürfen demnach die gewonnenen Resultate nicht allein auf Rechnung der erhöhten Temperatur setzen, sondern müssen neben der Hyperthermie noch auf andere Factoren, so namentlich auf die Hyperæmie, Leukocytose, erhöhten Stoffwechsel etc. recurrieren.

Roger hatte in 8 Versuchen den Einfluss der Sympathicusdurchschneidung auf den Verlauf des künstlichen Erysipels am Kaninchenohre studiert und kommt zu dem Ergebnisse, dass am operierten Ohre die örtliche Reaction rascher eintritt und am 8. Tage ihr Ende erreicht, während am gesunden Ohre erst am 8. Tage der Process den Höhepunkt erreicht.

Filehne erzeugte am Kaninchenohre durch Erysipelcoccen Erysipel und studierte den Verlauf desselben an Thieren, welche im Wärmekasten erwärmt wurden. Es zeigte sich hiebei, dass das Erysipel bei inficierten und gleichzeitig erwärmten Thieren zwar schon einige Stunden nach der Impfung auftrat, in Extensität und Intensität aber leichter verlief als bei den Controlthieren. Bei den Controlthieren trat das Erysipel später auf als bei den Versuchsthieren, erreichte in 4—5 Tagen die Höhe und dauerte 10—12 Tage, wogegen bei den Versuchsthieren das Erysipel in 3 Tagen abgelaufen war. Es ist also für das Erysipel durch diese Versuche nachgewiesen worden, dass erhöhte Körperwärme den Verlauf günstig beeinflussen dürfte.

Loewy und Richter haben in der bereits angeführten Arbeit zu

ihren Versuchen Schweinerothlaufbacterien benützt, welche subcutan ins Ohr injiciert wurden. Sowohl bei den gestochenen Thieren als auch bei den Controlthieren verläuft der Process in den ersten 3—4 Tagen progredient. Die Controlthiere starben am 4.—5. Tage, die gestochenen lebten noch einige Tage, um dann gleichfalls zu sterben, oder erholten sich und blieben am Leben.

Die Lebensverlängerungen der gestochenen betrugen : Im 1. und 2. Versuch : 3 Tage, die Controlthiere lebten 4 Tage, die gestochenen 7 Tage. Im 3. Versuche lebt das Controlthier 6 Tage, das Versuchsthier 9 Tage. Im 4. Versuche überlebt das Versuchsthier das Controlthier.

Wenn es gestattet ist, aus diesen Versuchen einen Schluss zu ziehen, so könnten wir annehmen, dass durch die erhöhte Körpertemperatur der Verlauf der Infection protrahiert werden kann.

Zu unseren Versuchen, welche an einem viel grösseren Material ausgeführt wurden, und deswegen zu Schlussfolgerungen auch viel geeigneter erscheinen, wurden Streptococcen verwendet. Die Streptococcen waren in ihrer Virulenz für Kaninchen genau gekannt. Zu den Versuchen wurden Bouillonculturen, theils frische, theils ältere Culturen benützt. Die Cultur wurde subcutan ins Ohr injiciert. Zur Erzeugung localer Wärmeerhöhung bedienten wir uns der von CL. BERNARD angegebenen Durchschneidung des Halssympathicus. Nur jene Thiere wurden zu den Versuchen verwendet, an denen sofort nach der Durchschneidung die Folgen dieser Temperaturerhöhung (erweiterte Gefässe, Röthung) constatiert werden konnten. (Siehe Versuch 1—7, S. 376.)

Im 1. Versuche wurden alte Culturen zur Infection verwendet in Dosen von 0,1, 0,01, 0,005 c.c. Bei 2 Kaninchen trat nur am gesunden Ohre Erysipel auf, am Sympathicusohre nicht, bei 1 Kaninchen trat das Erysipel später und leichter auf am Sympathicusohre als am gesunden Ohre. Die Infection erfolgte 24 Stunden nach der Durchschneidung.

Im 2. Versuche wurden frische Bouillonculturen verwendet in Dosen von 0,1, 0,02, 0,01, 0,005 c.c. Bei allen 4 Thieren trat ebenso rasch Erysipel und Exitus ein wie bei den Controlthieren. Die Infection erfolgte 4 Stunden nach der Durchschneidung.

Im 3. Versuche wurden 2- und 9-tägige Culturen benützt in Dosen von 0,01, 0,005 c.c. Blos bei 1 Kaninchen ist das Sympathicusohr frei geblieben, wogegen am gesunden Ohre Erysipel auftrat, bei den 2 anderen Kaninchen trat Erysipel auf beiden Ohren auf. Die Infection erfolgte einige Stunden nach der Durchschneidung.

Im 4. Versuche erhalten wir nach 0,005 c.c. einer alten Cultur bei Kaninchen 229 am Sympathicusohre kein Erysipel, am gesunden ein schweres Erysipel; mit einer stärkeren Dosis derselben Cultur (0,01 c.c.) tritt am Sympaticusohre Erysipel auf, am gesunden Ohre nicht; die mit frischer Cultur inficierten Kaninchen zeigten auf beiden Ohren Erysipel.

Im 5. Versuche sehen wir, dass das mit einer schwächeren Dosis (0,02 c.c.) inficierte Sympathicusohr vom Erysipel frei bleibt. Das gesunde erkrankt, das mit 0,1 c.c. inficierte Ohr bekommt ebenso wie das gesunde Erysipel. Die zur Benutzung gelangte Cultur war alt. Die Infection erfolgte nach 24 Stunden.

Im 6. Versuche finden wir, dass das mit einer schwachen Dosis, mit 0,005 c.c. inficierte Sympathicusohr nicht erkrankt, das gesunde erkrankt; bei 2 anderen Kaninchen tritt das Erysipel erst nach 48 Stunden auf, wogegen beim Controlthier nach 24 Stunden. Das Controlthier geht nach 4 Tagen, 1 Versuchsthier nach 3 Tagen, 1 Versuchtsthier nach 6 Tagen ein.

Im 7. Versuche können wir blos einzelne Resultate verwenden, da auch beim Controlthier nach Infection mit einer alten Culter kein Erysipel auftrat. Die Versuche mit frischen Culturen ergaben ebenso wie am gesunden Ohre auch am Sympathicusohre Erysipel. Die Infection erfolgte 1 Stunde nach der Durchschneidung.

Aus diesen Versuchen ergibt sich im Allgemeinen, das die *Sympathicusdurchschneidung in einzelnen Fällen wohl auf das Auftreten des Erysipels einen Einfluss zu haben schien, indem bei einzelnen Thieren das Erysipel am Sympathicusohre gar nicht oder erst später und nicht so schwer wie am gezunden Ohre aufgetreten ist.*

Diese immerhin günstigen Ergebnisse sind vorwiegend bei Versuchen erzielt worden, in denen zur Infection ältere Culturen verwendet wurden. Bei den Versuchen, in welchen frische Culturen zur Anwendung kamen, lässt sich dieser günstige Effect nach der Sympathicusdurchschneidung nicht constatieren.

Diese Resultate würden sich in Einklang bringen lassen mit den angeführten Ergebnissen. Die günstigen Erfolge bei Anwendung der alten Culturen könnten mit der Abnahme der Virulenz der Cultur leicht zu erklären sein. Nach unseren Versuchen und anderweitigen Erfahrungen über diese Streptococcenstämme wissen wir, dass die Virulenz dieser Cultur mit dem Alter bis zum völligen Verluste der Pathogenität abnimmt. Die Ergebnisse anderer Autoren drängen auch zu der Annahme, dass der günstige Einfluss der erhöhten Körpertemperatur auf die Infection kein

absoluter sei, sondern nur ein relativer, abhängig von der Virulenz und Pathogenität der Culturen.

III.

In weiterer Verfolgung der Frage nach dem heilenden Einflusse des Fiebers giengen wir daran zu ergründen ob der Verlauf einer Intoxication durch Bakteriengifte bedingt durch erhöhte Körpertemperaturen irgendwie geändert wird.

In dem Capitel über den Einfluss der Temperatur auf die Wirkungen gewisser toxischer Substanzen im Organismus sagt LAUDER BRUNTON beiläufig Folgendes :

« Chemische Reactionen treten um ein Bedeutendes schneller ein, je höher die Temperatur steigt, ausgenommen die Wärme erreicht eine Höhe welche die Zersetzung chemischer Verbindungen hervorrufen muss. Die Erfahrung lehrt, dass der Einfluss der Temperatur auf die Wirksamkeit der Arzneimittel ein sehr grosser ist. Die Anwendung ein und desselben Arzneistoffes wird bei verschiedenen Temperaturen verschiedene Folgen nach sich ziehen. Auf die Veränderung der Wirkung von Arzneistoffen durch die Wärme hat ALEXANDER VON HUMBOLDT zuerst aufmerksam gemacht. BERNARD bemerkt allgemein, dass Gifte einen geringeren Einfluss auf Frösche in der Kälte üben, während sie, je höher die Temperatur steigt, desto kräftiger wirken. Die Wirksamkeit vieler, wenn nicht aller Muskelgifte, wird mit zunehmender Temperatur beschleunigt. Bei Fröschen, welche mit Chloral, Kupfer, Mangan, Kalium und Zink vergiftet wurden, tritt die Lähmung in der Wärme in kürzerer Zeit ein als in der Kälte, gleichgiltig ob die Temperatur künstlich erzeugt oder die Experimente in verschiedenen Jahreszeiten gemacht wurden. Mit Kupfer oder Kalium vergiftete Kaninchen sterben schneller in einem warmen Zimmer als bei gewöhnlicher Temperatur. Guanidin und Veratrin wirkt nur bei gewöhnlichen Temperaturen, die Wirkung wird durch ungewöhnliche Kälte oder Hitze aufgehoben (LUCHSINGER). Nach HERMANN wirkt die Wärme bei Vergiftungen mit Narcoticis Leben erhaltend. Kaninchen ertragen Alcohol besser, wenn sie einigermassen warm gehalten werden. STRICKER hat darauf hingewiesen, dass Wärme die Fähigkeit besitzt, bei den mit Chloral vergifteten Thieren den Eintritt des Todes zu verhüten oder wenigstens hintanzuhalten. Diese Beispiele würden genügen, um den eingangs angeführten Satz zu erhärten. »

Wir möchten noch einiger neuerer Arbeiten Erwähnung thun, welche sich mit der Frage nach dem Einflusse der Temperaturen auf Gift-

wirkungen beschäftigen. DOCHMANN konnte nachweisen, dass erwärmte Katzen das Curare besser vertragen als normal temperirte. ZELHUISEN zeigt in seiner Arbeit, dass die Wirkung von gewissen Alkaloïden ganz verschieden sei, je nachdem die Körpertemperatur gesteigert oder herabgesetzt wurde.

HILDEBRANDT gieng bei seinen Arbeiten von der Thatsache aus, dass höhere Temperaturen gewisse Fermente schädigen. Invertin z. B. wird nach A. MAYER durch 1-stündiges Digerieren bei 40 und 45° um 22—28 % in seiner ursprünglichen Stärke geschwächt. Labextract aufs 10-fache verdünnt und 3 Stunden bei 37° erwärmt, wurde so geschwächt, dass innerhalb 19 Minuten keine Milchgerinnung eintrat, die sonst in der Zeit erfolgt war. Diese Versuche in vitro dehnte HILDEBRANDT aus und versuchte, ob auch im Thierkörper durch erhöhte Temperaturen Fermente geschädigt werden. HILDEBRANDT injicierte Kaninchen Fermente und brachte sie auf 4—5 Stunden in den Thermostaten. In 10 Versuchen mit Controlthieren fand HILDEBRANDT, dass die künstlich erwärmten Thiere gegen die schädigenden Wirkungen der Fermente ganz oder bis zu einem gewissen Grade zu schützen sind. Bei grossen Dosen überlebte das erwähnte Thier blos Stunden, bei mittleren Dosen Tage das Controlthier. Bei Dosen, wo Controlthiere nach Wochen zugrunde giengen, wurden die künstlich erwärmten Thiere gerettet.

Nachdem also Erfahrungen über den Einfluss der Temperatur auf die Wirksamkeit anorganischer, organischer Gifte sowie Fermente vorgelegen waren, war es wichtig, auch diesbezügliche Versuche mit bacteriellen Giften anzustellen, zumal doch der Einfluss der Temperatur auf Infectionen in der Beeinflussung der Toxinwirkungen begründet sein könnte.

LOEWY und RICHTER waren die Ersten, die den Einfluss erhöhter Temperaturen auf das Diphtheriegift prüften.

Zur Erzeugung der Hyperthermie haben LOEWY und RICHTER wie in ihren Infectionsversuchen die Methode des Hirnstiches angewendet. Von 3 gestochenen Kaninchen lebten 2 Kaninchen um 24 Stunden, ein Kaninchen um 3 Tage länger als die Controlthiere bei Injection von 1-fach letaler Dosis. Im 4. Versuche, in dem die doppelt tödtliche Dosis angewendet wurde, überstand das Thier die Infection. LOEWY und RICHTER nehmen auch hier an, dass die Hyperthermie für den Ablauf der Intoxication von günstigem Einflusse sei. Eine Erklärung für diese Ergebnisse der langsam verlaufenden Intoxication bei Hyperthermie glauben LOEWY und RICHTER durch folgenden Versuch gefunden zu haben : 0,3 c.c. Diphtherietoxin tödtet 1 Kaninchen in 28 Stunden, wird es auf 42°5 durch

24 Stunden erwärmt und Kaninchen injiciert, so überleben die Thiere.

Nachdem ausser den eben angeführten Versuchen mit Diphtherietoxin, welche nur an einigen Kaninchen ausgeführt sind, keine weiteren Versuche vorliegen, so unternahmen wir es, diese Versuche zu wiederholen. Zu den Versuchen wurden die für Diphtherietoxin viel empfindlicheren und gleichmässigeren Meerschweinchen benützt. Die Versuche wurden so angestellt, dass bei schon bestehender Hyperthermie Diphtherietoxin injiciert wurde. Die Hyperthermie wurde theils durch Albumosen, theils durch abgetödtete Typhusagarcultur erzeugt. Vor Beginn der Versuche haben wir uns noch überzeugt, dass weder Albumosen noch abgetödtete Typhusagarculter Meerschweinchen in den zur Erzeugung von Hyperthermie nothwendigen Dosen schädigen. Die Temperaturerhöhung nach Injection von Albumosen und Typhuscultur hält ebenso wie bei Kaninchen 24 und 2-mal 24 Stunden an. (Siehe Versuch 1 und 2, S. 379.)

Diese Versuche lassen ganz klar erkennen, *dass durch die Hyperthermie die Intoxication durch das Diphtherietoxin gar nicht beeinflusst wird.* Die Versuchsthiere giengen ebenso rasch wie die Controlthiere zugrunde. Die Section ergab den typischen Befund (Pleuraexsudat, geröthete Nebennieren, locales Oedem) des Diphtherietodes beim Meerschweinchen. Wenn auch nach dem Ausfall dieser Versuche eine Beeinflussung des Ablaufes der Intoxication bei schon bestehender Hyperthermie nicht nachweisbar war, bestand immerhin die Möglichkeit, dass bei Aenderung der Versuchsordnung in dem Sinne, dass, wenn die Intoxication früher erfolgt und danach die Injection von Stoffen, welche Hyperthermie erzeugen, der Ablauf der Intoxication sich anders gestalten dürfte. (Versuch 3, S. 380.)

Man kann aus diesen Versuchen ersehen, dass Substanzen, welche in normalem Organismus erhöhte Temperaturen erzeugen, ohne den Organismus dabei dauernd zu schädigen, wie z. B. Albumosen, abgetödtete Typhusagarcultur, Tuberculin, eine schon bestehende Intoxication mit Diphtherietoxinen ungünstig beeinflussen, indem die Intoxication einen rascheren tödtlichen Ausgang nimmt.

Ohne dass wir hier auf diese interessante Thatsache näher eingehen, möchten wir doch einzelne ähnliche Beobachtungen, welche aus der Literatur bekannt sind, hier erwähnen.

In der Arbeit « *Versuche über die Erzeugung von Fieber bei Thieren* », weist KREHL im Capitel « über die Verbreitung der Reaction » darauf hin,

dass bereits R. KOCH die wichtige Thatsache kannte, dass auch abgetödtete bacterielle Stoffe auf den inficierten Organismus wesentlich stärker wirken als auf den gesunden. KOCH fand die eigenthümliche Beeinflussung des tuberculosen Organismus durch Glycerinextracte abgetödteter Tuberkelbacillen.

MATHES zeigte, dass Deuteroalbumosen und Pepton in grossen Dosen, welche beim gesunden Thiere Temperatursteigerung machen, tödtlichen Collaps beim tuberculösen Thier hervorrufen können. KREHL fand dasselbe für die Fleischsäure. Nach ihm ist eine vorangehende Behandlung oft schon von Bedeutung wenn sie gar nicht in der Infection mit lebenden Bacterien bestand. Z. B. ein Meerschweinchen hatte 0,05 c.c. abgetödtete Pyocyaneusleiber subcutan erhalten, am nächsten Tag 5 c.c. sterile Bouillon, danach Exitus in 6 Stunden. Ein Kaninchen erhält 0,1 c.c. abgetödtete Typhusleiber, am nächsten Tag 20 c.c. sterile Milch, in einigen Stunden Exitus.

KREHL führt noch weitere Beispiele aus Arbeiten von ROUX, BEHRING, WLADIMIROFF an, wonach das gesunde Thier auf Infection eventuell Intoxication anders reagiert, als ein bereits einmal geschädigter Organismus. Eine Erklärung können wir bisher weder für die von KREHL angeführten Versuche noch für die unsrigen geben. Wir registrieren blos diese Thatsache, weil wir die Kenntnis derselben für die experimentelle Therapie von Wichtigkeit halten.

IV.

Ueber den Einfluss erhöhter Körperwärme auf die active und passive Immunisierung des Organismus liegen auch bereits einzelne Arbeiten vor; diese beschäftigen sich damit, die Beziehungen zwischen gesteigerter Körperwärme und Production von Antitoxin oder Antikörpern bei der Immunisierung kennen zu lernen. Zum Theile haben diese Versuche festzustellen versucht, wie ein in Hyperthermie versetzter Organismus Immunsera zu verarbeiten imstanden wäre.

Ueber die ersten Fragen haben wir eigene Versuche nicht angestellt; der Vollständigkeit halber wollen wir aber über diese Arbeiten auch berichten.

R. KRETZ zeigt in einer Arbeit über Methodik der Immunisierung mit Diphtherietoxin, dass Antitoxinproduction und Fieberreaction des Pferdes in keinem Causalnexus stehen, und führt hiefür einzelne eclatante Beispiele an, welche wir hier mittheilen.

Ein Pferd (Margot) zeigt eine ganz auffallende Unempfindlichkeit

gegen das Diphtherietoxin. Die Temperatur erreichte bei raschem Ansteigen mit den Dosen nie 39° und dennoch stieg der antitoxische Wert des Serums in 17 Wochen auf 70, später auf 100 Antitoxin-Einheiten.

Das Pferd Ritus zeigte ein ähnliches Verhalten nach der Toxininjection. Die Temperatur erreichte nur ein einziges Mal nach einer Toxininjection 38°5, sonst war sie blos auf 38°3—38°4 gestiegen, häufig nur auf 37°8 – 37°9. Trotzdem erreichte der Wert des Serums in 14 Wochen 70 und überschritt nach 8 Monaten 200 Antitoxin-Einheiten.

Das Pferd Peter bekam in 11 Monaten nur 2 ³/₄ Liter Diphtherietoxin. Jede Injection war von einer intensiven allgemeinen wie localen Reaction gefolgt. Diese durch relativ geringe Mengen von Toxin hervorgerufene colossale Schwellung und Temperatursteigerung bewirkten nicht einmal einen Antitoxingehalt von 60 Einheiten.

Das Pferd Derby erreichte unter schwankender, meist stärkerer Reaction (locale Geschwulstbildung, Fieber und Mattigkeit) 22 Wochen nach Beginn der Immunisierung einen Antitoxingehalt von 70, später 100, 150, 170 Einheiten.

KRETZ schliesst daraus, dass die Bildung des Antitoxins und seine Anhäufung im Blute im Grossen und Ganzen von der individuellen Beschaffenheit des Pferdes, auch von der Quantität und Stärke des Toxins abhängt, nicht aber von der Mächtigkeit der Reaction. Diese Reaction ist nicht nur ein anscheinend für die Antitoxinaufspeicherung wesentliches Begleitphänomen, sondern sie scheint in manchen Fällen geradezu ein hinderlicher Nebeneffect zu sein, welcher die Einverleibung grosser Toxinmengen unmöglich macht. Auf Grund dieser Erfahrungen stellte KRETZ ähnliche Versuche an wie MAKSUTOW und PAWLOWSKI, ob nicht eine Paralysierung der Nebenwirkungen des Toxins durch das specifische Antitoxin zu erreichen sei. Es zeigte sich speciell bei 2 Pferden (Faus' und Einsiedlerin), welche vom 20. December 1895 bis 8. Januar 1896 jedes 580 c.c. Toxin + 140 c.c. 65-faches Antitoxin erhielten, dass das Blut am 13. Januar bei Faust 100-fach, bei Einsiedlerin ca. 128-fachen Wert besass. Trotzdem also das Fieber und namentlich die locale Infiltrationsbildung durch die Einverleibung von Serum fast ganz vermieden worden waren, zeigte sich doch bei nur geringer Steigung des Toxins der Antitoxingehalt gesteigert.

In seiner unter DENYS' Leitung ausgeführten Arbeit « *Influence de la fièvre sur la production de la substance anti-infectieuse chez le chien vacciné contre le colibacille* » zeigt A. LEMAIRE gleichfalls, dass das Fieber nicht nothwendig sei zum Entstehen von Antikörpern. Die gleichzeitig mit Antipyrin und

Bacterium coli behandelten Hunde lieferten ein ebenso wirksames Serum wie die Hunde, welche blos mit Bacterium coli behandelt waren. Bei den Ersteren war die höchste Temperatur während der Immunisierung höchstens 39°4, bei den Letzteren stieg die Temperatur bis auf 41°5. Auch die Stärke des Serums war bei den so verschieden behandelten Thieren dieselbe. Ja sogar Thiere, welche während der Immunisierung abgekühlt wurden, lieferten ebenfalls ein wirksames Serum.

Wir wenden uns jetzt den Versuchen zu, welche beweisen sollen, dass erhöhte Körpertemperaturen die Wirkung der Antikörper in passiv immunusierten Thieren nicht schädigen, im Gegentheile begünstigen sollen. Ueber diese Versuche berichtet Kast am 14. Congresse für interne Medicin. Die Versuche wurden so angestellt, dass Kaninchen mit bestimmten Mengen Typhuscultur inficiert wurden und daneben wirksame Mengen Serum bekamen. Ein Theil der Thiere wurde bei Zimmertemperatur gelassen, ein Theil im Brutkasten bei 40° und bei 37°. Die Versuche ergaben, dass in einzelnen Versuchen die überhitzten Thiere die bei Zimmertemperatur gehaltenen überlebten. Ob diese Versuche vollständig beweisend für die Anschauung von Kast sind, dass die Pfeiffer'schen Antikörper bei der experimentellen Typhusinfection durch erhöhte Körpertemperatur in ihrer Wirkung nicht geschädigt, sondern begünstigt werden, wollen wir nicht discutieren. Anführen möchten wir nur, dass in einzelnen Versuchen die serumbehandelten überhitzten Thiere sich ungleichmässig verhielten, indem 1 Thier überlebt, das andere zugrunde gieng. Im Versuch 13 überlebt z. B. ein hyperthermisches Thier auf 1/2 Oese Typhuscultur und 0,5 mgr. Serum, während das Thier 16, ebenso behandelt wie das Controlthier, in 12 Stunden zugrunde geht.

Versuch 18 zeigt, dass das Thier mit 1/2 Oese Typhuscultur und 0,25 mgr. Serum bei 40° überlebt; das Thier 17 ebenso behandelt geht in 10 Stunden zugrunde, also 3 Stunden früher als das Controlthier. Vielleicht hätten die Versuche bei Anstellung von grösseren Versuchsreihen noch mehr Widersprüche ergeben.

Da die zuerst von Kast angeregten Versuche für die praktische Anwendung von Heilserum von Wichtigkeit sind, indem es zu erforschen galt, ob ein hyperthermischer Organismus das Antitoxin oder Antikörper ebenso zu verarbeiten imstande sei wie ein gesunder, hielten wir es für angezeigt, diese Versuche fortzusetzen.

Wir stellten unsere diesbezüglichen Versuche mit einem von Dr. P. Moser in unserem Institute ausgewerteten Antistreptococcenserum und mit Diphtherieantitoxinen an.

Zu den Versuchen wurden theils Kaninchen, theils Meerschweinchen benützt. Zur Erzeugung der Hyperthermie benützten wir ebenso wie in den früheren Versuchen entweder Albumoselösungen, abgetödtete Culturen von Typhusbacillen oder wir bedienten uns des Hirnstiches. Sobald nach der Injection die Körperwärme die erfahrungsgemäss höchsten Grade erreicht hatte, wurde in Variationen entweder Serum injiciert und dann folgte erst die Infection, oder es wurde Serum und Gift gleichzeitig injiciert.

Zu jedem Versuche wurde eine Reihe von Versuchsthieren benützt, um den durch individuelle Verschiedenheiten der Thiere möglicherweise zu begehenden Fehler auszuschalten. Auch wurden in jedem Versuche Controlen angestellt.

Wenn wir die Resultate dieser Versuche (Versuch 1, 2 und 3, S. 381) zusammenfassen, ergibt sich *dass das specifische Serum* (Antistreptococcen-serum, Diphtherieserum) *in seiner Wirksamkeit durch die Hyperthermie des Organismus nicht geschädigt wird. Eine Beeinflussung der Serumwirkung in einem günstigen Sinne durch die Hyperthermie kann nach den vorliegenden Versuchen nicht angenommen werden. Das Serum wird im hyperthermischen Organismus nicht mehrwertig, es erleidet aber auch an seinem bestehenden Werte keine Einbusse.*

V.

Aus den eben erwähnten Versuchen ergibt sich noch eine weitere Thatsache, welche einiges Interesse beansprucht. Es zeigt sich nämlich, dass selbst bei vollständiger Paralysierung einer bestimmten Toxinmenge durch eine bestimmte Serummenge die Toxinreaction, welche neben dem localen Infiltrat auch in der erhöhten Temperatur sich manifestiert, nicht ganz ausbleibt. Geradeso wie nach der Toxininjection steigt auch die Temperatur nach Injection von ausgeglichenem Serum und Toxin weiter und fällt erst in 1—2 Tagen wieder zur Norm.

Diese Befunde und noch weitere, welche wir hier wiedergeben wollen, führen wir deswegen an, weil sie in directem Widerspruche zu einer Arbeit von CENTANNI und BRUSCHETTINI stehen. In einer früheren Arbeit sagt CENTANNI, dass, wenn das Fieber überhaupt auf eine einfache Intoxication durch Pyrotoxine zurückgeführt werden kann, so haben wir die Krankheit neben den Tetanus, die Diphtherie, Ricinusvergiftung, Hundswuth gestellt; es kann gelingen, Thiere auch für diese Intoxication unempfänglich zu machen und aus ihrem Blute nach schon bekannten Methoden die betreffenden Gegengifte zu bereiten. CENTANNI sagt weiter, dass es nicht

mehr nöthig sein wird, für jede Art die besondere immunisierende Substanz zuzubereiten, sondern man wird hoffen können, das Antitoxin gegen das Fieber aller Bacterien gefunden zu haben, sobald man ein wirksames Antitoxin gegen das Fieber eines einzelnen Bacillus entdeckt hat.

Von diesen theoretischen Erwägungen ausgehend, unternahm es CENTANNI, gemeinschaftlich mit BRUSCHETTINI, durch Versuche diese Annahme zu begründen.

Die Versuche sollen ergeben, dass das Serum eines Thieres, das gegen ein von einer bestimmten Bacterienart (Influenza!) hervorgebrachtes Fieber vacciniert worden ist, seinen antitoxischen Einfluss auch gegen die Infectionsfieber der verschiedenartigsten Bacterien und ihre Pyrotoxine ausübt.

Schon aus den früher angeführten Versuchen mit Diphtherieserum geht hervor, dass dieser Satz der Schlussfolgerungen von CENTANNI und BRUSCHETTINI nicht aufrecht zu halten ist. Von der Erwägung ausgehend, dass, wenn es CENTANNI und BRUSCHETTINI gelungen ist, durch Immunisierung mit Influenzabacterien ein polyvalentes Serum zu gewinnen, welches die sogenannte fiebererzeugende Componente des Bacteriengiftes der verschiedensten Mikroorganismen zu paralysieren vermag, müsste die Fieberreaction durch ein homologes Serum, welches auf dieselbe Weise mit anderen Bacterien erzeugt wurde, wie das Influenzaserum, viel sicherer neutralisiert werden können. Schon aus der Arbeit von J. LEVY geht hervor, dass ein Typhusserum nicht imstande ist, beim Menschen die Folgen von subcutaner Einverleibung abgetödteter Typhusbacterien aufzuheben. Wir haben, um eben die Haltlosigkeit der Arbeit von CENTANNI und BRUSCHETTINI zu beweisen, ähnliche Versuche angestellt. Zu den Versuchen (Siehe S. 383 der Versuchsprotok.) wurden abgetödtete Bacterien, Coli und Typhus, benützt, welche bedeutende Temperatursteigerung sowohl beim Menschen als bei Thieren hervorrufen. Zur eventuellen Paralysierung der fieberhaften Reaction wurden die Thiere mit einen bestimmten Coli und Typhusimmunserum behandelt. Diese Versuche ergaben, dass das homologe Serum die sogenannte fiebererregende Componente der abgetödteten Bacterien (Coli, Typhus) nicht aufhebt.

Wenn auch diese Versuche nicht mit Influenzaserum (?) durchgeführt worden sind, glauben wir doch, dass ihnen eine Beweiskraft zuzusprechen sei, da doch nicht anzunehmen ist, dass gerade im Influenzaserum das polyvalente Antifebrin enthalten sein sollte.

Logischerweise müssten gerade die homologen Sera, welche noch dazu mit Bacterien gewonnen sind, welche viel höhere Temperaturen zu

erzeugen imstande sind als die meisten anderen Bacterien, die von CENTANNI und BRUSCHETTINI dem Influenzaserum zugeschriebene antifebrile Wirkung aufzuweisen haben.

LITERATUR.

1. H. UNVERRICHT : Sammlung klinischer Vorträge. Leipzig, 1896.
2. M. MÜLLER : Zeitschrift f. Hygiene u. Infectionskr., Bd. XX.
3. BARD u. AUBERT : cit. nach Schmidt's Jahrb., Gaz. hebd., 1891.
4. CHEINISSE : cit. nach Schmidt's Jahrb., Arch. expér. de Pathol., IV, p. 93.
5. WALTHER : Archiv f. Hygiene, Bd. 12.
6. ROVIGHI : Prager med. Wochenschr., 1892.
7. LOEWY u. RICHTER : Virchow's Archiv, Bd. 145, hier ausführl. Literaturangaben.
8. LÖWIT : Vorlesungen über allg. Pathologie, Jena, 1897.
9. ARONSOHN und SACHS : Pflüger's Archiv, Bd. 35.
10. ENGELHARDT : Zeitschr. für Hygiene und Infectionskr., Bd. 28.
11. KREHL : Arch. f. exp. Path., Bd. 35.
12. ROGER : Comptes rendus de la Soc. biol., 1890.
13. DOCHMANN : Wiener med. Wochenschr., 1889.
14. HILDEBRANDT : Virch. Arch., Bd. 121.
15. R. KRETZ : Jahrb. d. Wiener Krankenam., 1896.
16. A. LEMAIRE : Arch. intern. de Pharmacodynamie, 1898, vol. V, p. 225.
17. KAST : Verh. der Congr. für innere Medecin. Wiesbaden, 1888.
18. CENTANNI : Deutsche med. Wochenschr., 1896.
19. CENTANNI u. BRUSCHETTINI : Deutsche med. Wochenschr., 1896.

Versuchsprotokolle.

1. VERSUCH. — *Injection mit Deuteroalbumosen.* — *Infection mit grossen Dosen von Streptoc.*

Kaninchen	Norm. Temperatur	Injection	Temperatur nach der Injection	Infection	Temperatur nach der Infection	RESULTAT
26 (1500 gr.)	39°4, 39°1, 39°2	2 c.c. 0,5 % Deuteroalbum. subc. am 15. vm.	15. **39°7** 17. **39°6**	16. 0,02 Str. B. intraperitoneal 2 c.c. Album.	16. 40°2 17. 41°1	17. *Exitus* 24 Stunden nach der Infection.
50 (1500 gr.)	39°4, 39°4, 39°2	2 c.c. 1 % Album. subc. am 15. vm.	15. nm. **39°9** 16. 39°4	16. 0,02 Str. B. subc. 2 c.c. 5 % Album.	16. nm. 40°6 17. 40°7–41°3	19. *Exitus* 3 Tagen nach der Infection.
24 (2000 gr.)	39°5, 39°4	2 c.c. 2 % Albumose-injection am 15. vm.	15. nm. **40°3** 16. nm. **40°3**	16. vm. 0,02 Str. subc.	16. nm. 40° 17. 40°8–40°9	20. *Exitus* 4 Tagen nach der Infection mit typisch. Befund.
42 (1600 gr.)	39°, 39°4	2 c.c. 5 % Album. am 15. vm.	15. nm. **39°7** 16. **39°8**	16. 0,01 Str. subcut.	16. nm. 37°5 17. 40°	18. *Exitus* 2 Tagen nach der Infection.
Controlthier				16. 0,01 Str. subcut.		17. *Exitus* 24 Stunden nach der Infection.

2. VERSUCH. — *Injection mit Pepton Witte.* — *Infection mit einfach und zehnfach letaler Dosen von Streptoc.*

59	39°4	5 c.c. 20 % Pepton Witte subc. am 13. vm.	13. nm. **40°3**	13. 0,00002 Str. B. subcut.	14. 39°8 15. 40° 16. 39°3	Ueberlebt.
193	39°1	5 c.c. 20 % Pepton Witte subc. am 13. vm.	13. nm. **39°8**	13. 0,00002 Str. B. subcut.	14. 39°4	16. *Exitus* nach 3 Tagen.
208	39°3	id.	15. nm. **39°9**	13. 0,0002 Str. B. intrap.		15. *Exitus* nach 2 Tagen.
Controlthier				13. 0,00002 Str. B. subc.		Ueberlebt.
Controlthier				13. 0,0002 Str. B. subc.		15. *Exitus* nach 2 Tagen.

3. VERSUCH. — *Injection mit abgetödtete Typhusagarcult.* — *Infection mit 1-f.—10-f. let. Dos. v. Streptoc.*

Kaninchen	Norm. Temperatur	Injection	Temperatur nach der Injection	Infection	Temperatur nach der Infection	RESULTAT
193	39°6	1,5 c.c. bei 60° abgetödt. Tyagcult. subc. am 16. vm.	16. nm. 41°	16. 0,00002 Str. B. subc.	17. 40°5—40°4 18. 40°7 19. 41°5	20. *Exitus* nach 4 Tagen; typ. Bef.
259	39°	1,5 c.c. abgetödtete Tycult. subc. am 16. vm.	16. nm. 40°2	16. 0,00002 Str.B.intrap.	17. 40°4—41°1 18. 39°9 19. 39°7	20. *Exitus* nach 4 Tagen; typ. B.
216	38°5	1,5 c.c. abgetödtete Tyc. subc. am 16. vm.	16. nm. 39°7	16. 0,0002 Str. B. subc.	17. 39°8—39°6 18. 39°6 19. 39°2	*Ueberlebt.*
187	39°5	1,5 c.c. abgetödtete Tyc. subc. am 16.	16. nm. 40°8	16. 0,0001 Str. B. subc.	17. 40°1—40°2 18. 39°8 19. 39°7	*Ueberlebt.*
Controlthier 3	39°5			16. 0,00002 Str. B. subc.	17. 41°—42° 18. 41°	19. *Exitus* nach 3 Tagen.
Controlthier 139	39°3			16. 0,0002 Str. B. subc.	17. 39°6—41°1 18. 39°8	18. *Exitus* nach 2 Tagen.

4. VERSUCH. — *Injection mit Pepton Witte und abgetödtete Typhuscult.* — *Infection mit 1-f.—100-f. let. Dosen.*

Kaninchen	Norm. Temperatur	Injection	Temperatur nach der Injection	Infection	Temperatur nach der Infection	RESULTAT
210	39°5	2 c.c. abgetdt. Tycult. am 21. vm.	21. nm. **40°8**	21. 0,00002 Str.B.intrap.		25. *Exitus* nach 4 Tagen.
247	39°5	2 c.c. abgetdt. Tycult. am 21. vm.	21. nm. **41°**	21. 0,00002 Str. B. subc.		*Ueberlebt.*
218	39°3	2 c.c. abgetdt. Tycult. am 21. vm.	21. nm. **40°5**	21. 0,000002 Str.B.intrap.		23. *Exitus* mit typ. Befund nach 2 Tagen.
259	39°4	2 c.c. abgetdt. Tycult. am 21. vm.	21. nm. **41°2**	21. 0,0002 Str. B. subc.		25. *Exitus* nach 4 Tagen.
221	39°3	5 c.c. 20 °/o Pept. Witte subc. am 21. vm.	21. nm. **39°6**	21. 0,00002 Str.B.intrap.		23. *Exitus* typ. Bef. nach 2 Tagen.
223	39°1	5 c.c. 20 °/o Pept. Witte subc. am 21. vm.	21. nm. **40°5**	21. 0,00002 Str. B. subc.		26. *Exitus* nach 5 Tagen.
267	39°3	5 c.c. 20 °/o Pept. Witte subc. am 21. vm.	21. nm. **40°4**	21. 0,000002 Str.B.intrap.		24. *Exitus* typ. Bef. nach 3 Tagen.
268	39°5	5 c.c. 20 °/o Pept. Witte subc. am 21. vm.	21. nm. **40°1**	21. 0,0002 Str. B. subc.		24. *Exitus* nach 3 Tagen.
Controlthier 1				21. 0,00002 Str. B. subc.		23. *Exitus* typ. B. nach 2 Tagen.
Controlthier 2				21. 0,000002 Str.B.intrap.		24. *Exitus* typ. B. nach 3 Tagen.

5. VERSUCH. — *Hirnstich.* — *Infection mit grossen Dosen von Streptoc.*

Kaninchen	Norm. Temperatur	Injection	Temperatur nach der Injection	Infection	Temperatur nach der Infection	RESULTAT
181	38°8	16. nm. 12u	3u nm. **40°7**	5. nm. 0,02 Str. B.intrap.	17. 39°4 40°5	18. *Exitus* nach 2 Tagen.
188	39°6	16. nm. 12u	3u nm. **40°6**	5. 0,02 Str. intrap.	17. 40°8 39°2	18. *Exitus* nach 2 Tagen.
199	39°3	16. nm. 12u	3u vm. **40°2**	5. 0,1 Str. B. intrap.		17. *Exitus* nach 24 Stunden.
191	39°4	16. nm. 12u	3u vm. **40°7**	5. 0,02 Str. B. subc		27. *Exitus* nach 11 Tagen.
Controlthier				0,01 Str. B. intrap.		22. *Exitus* nach 6 Tagen.

6. VERSUCH. — *Hirnstich.* — *Infection mit grossen Dosen von Streptoc.*

Kaninchen	Norm. Temperatur	Hirnstich	Temperatur nach den Hirnstich	Infection	Temperatur nach der Infection	RESULTAT
71	39°6	24. vm. 11^u	5^u **40°5**	5. 0,02 Str. B. intrap.	25. 40°6	26. *Exitus* mit typ. B. nach 2 Tagen.
11	39°	24. vm. 11^u	5^u nm. **41°5**	5. 0,02 Str. B. intrap.	25. 41°1	25. *Exitus* nach 24 Stunden.
107	39°4	24. vm. 11^u	5^u nm. **39°9**	5. 0,02 Str. B. subc.	25. 40°1	26. *Exitus* nach 2 Tagen.
Controlthier 131				24. 0,02 Str. B. subcut.	25. 40°8	26. *Exitus* mit typ. B. nach 2 Tagen.
Controlthier 139				24. 0,02 Str. B. subcut.	25. 40°2 26. 39°3	30. *Exitus* nach 6 Tagen.

7. VERSUCH. — *Hirnstich.* — *Infection mit 1-fach let. Dosis von Streptoc.*

63	39°8	26. vm. 12^u	3^u **41°4**	7. 0,00002 Str. B. intrap.		29. *Exitus* mit typ. B. nach 3 Tagen.
176	39°6	26. vm. 12^u	3^u **40°5**	3. 0,00002 Str. B. intrap.		28. *Exitus* mit typ. B. nach 2 Tagen.
148	39°4	26. vm. 12^u	3^u **39°8**	3. 0,00002 Str. B. subc.		*Ueberlebt.*
Controlthier				26. 0,00002 Str B. intrap.		29. *Exitus* mit typ. B. nach 3 Tagen.
Controlthier				26. 0,00002 Str. B. subc.		*Ueberlebt.*

8. *Versuch mit Virus fixe.*

Kaninchen	Norm. Temp.	Injection	Temperatur nach der Injection	Infection	RESULTAT
190	39°5	2 c.c. abg. Tyagcult. 3. 12' vm. 2 c.c. abg. Tyagcult. 5. 12'	4. 40°1 3. 39°8	4. Virus fixe subc.	13. *Lyssa.* 15. *Exitus.*
129	39°5	2 c.c. abg. Tyagcult. 3. 12' vm.	4. 40°5	4. Virus fixe subc.	13. *Lyssa.* 15. *Exitus.*
194	39°4	2 c.c. abg. Tyagcult. 3. 12' vm. 2 c.c. abg. Tyagcult. 5. 12'	4. 41° 3. 39°8	Virus fixe subc.	13. *Lyssa.* 15. *Exitus.*

Zusammenfassung der Versuche.

No	Kaninchen	Höhe der Temperatur vor der Infection	Menge der injicierte Streptococcen	Tod nach	RESULTAT
I.	26	39°6	0,02 intrap.	24 Stunden	Kaninchen 50, 24, 42, überleben um 1, 2 und 3 Tage das Controlthier.
	50	39°9	0,02 subc.	3 Tagen	
	24	40°3	0,02 »	4 »	
	42	39°8	0,01 »	2 »	
	Controlthier		0,01 »	24 Stunden	
II.	59	40°3	0,00002 intrap.	überlebt	Kaninch 59, Controlthier 1 überleben, Kan. 193 mit der gleichen Menge wie Controlthier 1 injic. nachdem es vorher noch Albumosen bekam, geht in 3 Tagen zu Grunde. Kaninch 208 und Controlthier 2 gehen gleichzeitig ein.
	193	39°8	0,00002 subc.	3 Tagen	
	208	39°9	0,0002 intrap.	2 »	
	Controlthier 1		0,00002 subc.	überlebt	
	» 2		0,0002 »	2 Tagen	
III.	193	41°	0,00002 subc.	4 Tagen	Kan. 193, 259 überleben das controlthier um 1 Tag. In diesem Versuch liegt insofern ein Widerspruch als Kan. 216, 187 mit 10-fach grosseren Dosen als die ebenso vorbehandelten Versuchsthiere 193, 259, überleben.
	259	40°2	0,00002 intrap.	4 »	
	216	39°7	0,0002 subc.	überlebt	
	187	40°8	0,0001 »	»	
	Controlthier 1		0,00002 »	2 Tagen	
	» 2		0,0002 »	2 »	
IV.	210	40°8	0,00002 intrap.	4 Tagen	Kan. 247 überlebt. Kan. 218 mit der 10-fach geringeren Streptococcendosis injiciert gleigz. vorbehandelt geht in 2 Tage zu Grunde. Kan. 210, 221 mit gleichen Mengen Streptococcen injiciert gehen in 4 und 2 Tagen zu Grunde. Kan. 223, 268, mit gleichen Mengen Strept. nur subc. inj. gehen in 3 und 5 Tagen zu Grunde um 1 und 3 Tag später als das Controlthier. Kan. 218 geht am 1 Tag früher zu Grunde als das Controlthier 2; ein mit der 100-fach grösseren Dosis inj. Kan. geht 2 Tage später zu Grunde.
	247	41°	0,00002 subc.	überlebt	
	218	40°5	0,000002 intrap.	2 Tagen	
	259	41°2	0,0002 subc.	4 »	
	221	39°6	0,00002 intrap.	2 »	
	223	40°5	0,00002 subc.	5 »	
	267	40°4	0,000002 »	3 »	
	268	40°1	0,00002 »	3 »	
	Controlthier 1		0,00002 »	2 »	
	» 2		0,000002 intrap.	3 »	
V.	187	40°7	0,02 intrap.	2 Tagen	Die Hirnstichthiere gehen am typisch. Streptococcentod um 4 Tagen früher zu Grunde als das Controlthier.
	188	40°6	0,02 »	2 »	
	299	40,2	0,1 »	24 Stunden	
	191	40°7	0,02 subc.	11 Tagen	
			0,01 intrap.	6 »	
VI.	71	40°5	0,02 intrap.	2 Tagen	Die Versuchsthiere gehen ebenso rasch oder noch früher am typ. Streptococcentod zu Grunde als das Controlthier.
	11	41°5	0,02 »	24 Stunden	
	197	39°9	0,02 subc.	2 Tagen	
	Controlthier 1		0,02 intrap.	2 »	
	» 2		0,02 subc.	6 »	
VII.	63	41°4	0,00002 intrap.	3 Tagen	Versuchsthiere gehen ebenso rasch zu Grunde wie Controlthier.
	176	40°5	0,00002 subc.	2 »	
	148	39,8	0,00002 »	überlebt	
	Controlthier 1		0,00002 intrap.	3 Tagen	
	» 2		0,00002 subc.	überlebt	

1. VERSUCH. — *Durchschneidung des r. Halssymp. am 13. nach 24 Stunden Infection mit alten Bouilloncult.*

Kaninchen	Infection am Symp. Ohr	Infection am ges. Ohr	Resultat am Symp. Ohr	Resultat am ges. Ohr	Exitus
75	0,01 Str. am 14.	0,01 Str. am 14.	am 15. leicht. Erys. 16. leicht. Erysipel	15. Erysipel 16. schweres Erys.	am 16.
70	0,01 Str.	0,01 Str.	15. leicht. Erys.	15. leicht. Erys.	am 15.
66	0,005 Str.	0,005 Str.	15. 16. 17.	15. 16. Erysipel	am 17.
69	0,1	0,1	15. 16. 17.	15. Erys. 16. schwer. Erys.	am 17.

2. VERSUCH. — *Beiderseitige Symp. Durchschneidung; nach 4 Stunden. — Infection eines Ohres mit frischen Bouilloncult.*

47	0,1 am 20.		21. 22. Erysipel		**23.**
42	0,02		21. Erysipel		**23.**
26	0,01		21 22. Erysipel		**23.**
27	0,005		21. 22. Erysipel		**23.**
Controlth. 1	0,005			**21. 22. Erysipel**	**23.**
Controlth. 2	0,01			**21. 22. Erysipel**	**23.**

3. VERSUCH — *Durchschneidung des link. Symp. am 24; nach einigen Stunden. — Infection mit 2 und 9 Tage alte Cult. des Streptococcen P. und A.*

263	0,005 Str. P. (1)	0,005 Str. P.	25. Erysipel	25. Erysipel	25.
260	0,01 P.	0,01 P.	24. Abends Erys.	24. Erysipel	25.
264	0,005 P.	0,005 P.	25.	25. leicht. Erys.	25.
269	0,005 A (1).	0,005 A.	25. Erysipel	25. Erysipel	

4. VERSUCH. — *Durchschneidung des link. Symp. am 16.; nach 3 Stunden. — Infection mit frischen und alten Bouilloncult.*

229	0,005 P. 1 Monat alte Cult.	0,005	18. 19. 20.	18. Erysipel 19. schweres Erys.	20.
80	0,005 P. frische Cult.	0,005 P.	17. Erysipel	**17. Erysipel**	18.
29	0,01 P. 1 Monat alte Cult.	0,01 P.	18. beginn. Erys.	**18.**	19.
236	0,02 P. frische Cult.	0,02 P.	17. Erysipel	**17. Erysipel**	18.

(1) Bezeichnung d. Culturen.

5. VERSUCH. — *Durchschneidung der r. Symp. am 15.; nach 24 Stunden. — Injection einer alten Cultur in beide Ohren.*

Kaninchen	Infection am Symp. Ohr	Infection am ges. Ohr	Resultat am Symp. Ohr	Resultat am ges. Ohr	Exitus
22	0,02 P.	0,02	17.	17. Erysipel	am 17.
73	0,1 P.	0,2	17. Erysipel	17. Erysipel	am 17.

6. VERSUCH. — *Durchschneidung des r. Symp. am 18.; nach 24 Stunden. — Infection mit frischer Cultur in beide Ohren.*

Kaninchen	Infection am Symp. Ohr	Infection am ges. Ohr	Resultat am Symp. Ohr	Resultat am ges. Ohr	Exitus
78	0,005 P.	0,005	20.	20. Erysipel	am 22.
81	0,01		20. 21. Erysipel		am 25.
98	0,01		20. 21. Erysipel		am 21.
Controlth.		0,01		20. Erysipel	am 23.

7. VERSUCH. — *Durchschneidung des link. Symp. am 20.; nach 1 Stunde. — Infection mit frischen u. alten Cultur.*

Kaninchen	Infection am Symp. Ohr	Infection am ges. Ohr	Resultat am Symp. Ohr	Resultat am ges. Ohr	Exitus
19	0,005 P. alte Cult.	0,005	22. 26.	21. 26.	
71	0,005 P. alte Cult.		21. 22.		24. ohne Bef.
44	0,001 P. alte Cult.		21. 22.		23. ohne Bef.
225	0,005 P. frische C.	0,005	21. Erysipel	21. Erysipel	22.
192	0,001 P. frische C.		21. Erysipel		22.
182	0,005 A. alte Cult.	0,005 A.	21. 22.	21. 22.	24. ohne Bef.
150	0,005 A. alte Cult.		21. 22.		
184	0,005 A. frische C.	0,005	21. Erysipel	21. Erysipel	
Controlth. 178		0,001 P alte Cult.		21. 22.	
Controlth. 179		0,001 P. frische C.		21. Erysipel	23.

ZUSAMMENFASSUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE.

No	Kaninchen	Resultat am Symp. Ohr	Resultat am ges. Ohr	Dosis; alter der Cultur
I.	75	15. 16. Erysipel	15. Erysipel	0,01 alte Cult.
	70	15. leicht. Erysipel	15. leicht. Erysipel	0,01 »
	66	15. 17.	15. 16. Erysipel	0,005 »
	69	»	15. Erys. 16. schwerer Erys.	0,1 »
II.	47	21. 22. Erysipel		0,1 fr. Cult.
	42	21. Erysipel		0,02 »
	26	21. 22. Erysipel		0,01 »
	Controlthier		21. 22. Erysipel	0,005 »
	»		21. 22. Erysipel	0,01 »
III.	263	25. Erysipel	25. Erysipel	0,005 P.
	360	24. Erysipel	24. Erysipel	0,01 P.
	264	25.	25. leicht. Erysipel	0,005 P.
	269	25. Erysipel	25. Erysipel	0,005 A.
IV.	229	18. 20.	18. Erysipel	
	80	17. Erysipel	17. Erysipel	
	29	18. Erysipel	18.	
	236	17. Erysipel	17. Erysipel	
V.	22	17.	17. Erysipel	
	73	17. Erysipel	17. Erysipel	
VI.	78	20.	20. Erysipel	
	81	20. 21. Erysipel		
	98	20. 21. Erysipel		
	Controlthier		20. Erysipel	
VII.	19,71	21. 26.	21. 26.	
	44	21. 22.		
	225	21. Erysipel	21. Erysipel	
	192	21. Erysipel		
	182, 150	21. 22.	21. 22.	
	184	21. Erysipel	21. Erysipel	
	Controlthier		21. Erysipel	
	»		21. 22.	

1. VERSUCH. — *Versuch mit Diphtherietoxin.*

Meerschweinch.	Norm. Temperatur	Injection	Temperatur nach der Injection	Injection von Diphtherietoxin	Temperatur	RESULTAT
57 (320 gr.)	38°6	1 c.c. · ,5 % Deuteroalb. am 15. nm.	nm. 38°7	16. 0,032 D.T.	16. 39°7 17. 39°5--39°6	21. *Exitus* nach 5 Tagen.
81 (440 gr.)	38°6	1 c.c. 1 % Deuteroalb.	nm. 38°6—**39°**	16. 0,034 D.T.		20. *Exitus* nach 4 Tagen.
Controlth. 85 (350 gr.)				16. 0,034		20. *Exitus* nach 4 Tagen.

2. VERSUCH.

89 (300 gr.)		2 c.c. 5 % Albumosen am 30. 2u	2. **39°5--39°7**	3. 0,033 T.	4. 39°9--39°8 5u 36°6	5. *Exitus* in 5 Tagen.
95 (240 gr.)	37°4	1,5 c.c. abg. Tyagcult. am 16. nm.	nm. **39°6**	nm. 0,034 T.	17. 39°8--40°2 18. 39°	19. *Exitus* in 3 Tagen.
97 (220 gr.)	37°5	ebenso	nm. **39°7**	nm. 0,034 T.	17. 39°7—40°	18. *Exitus* in 2 Tagen.
99	37°6	»	nm. **40°1**	nm. 0,034 T.	17. 39°5–39°6 18. 37°7	19. *Exitus* in 3 Tagen.
Controlth. 8				0,033 T.		*Exitus* in 3 Tagen.

3. VERSUCH. — *Versuch mit Diphtherietoxin.*

Meerschweinch.	Norm. Temp.	Injection v. Dito	Temperatur nach der Injection	Injection von Alb. Tyc. Tuber.	Temperatur	RESULTAT
94 (230 gr.)	37°8	0,084 c.c. am 16. vm.	nm. **38°1** 17. **39°**	17. 1,5 c.c. 20 % Albumose		17. *Exitus* in 24 Stunden
100 (220 gr.)	37°5	0,034 c.c. am 16. vm.	nm. **38°9** 17. **40°**	17. 1,5 c.c. abg. Tycult. subc.	17. 35°2 18. 85° 19. 39°5 20. 36°	21. *Exitus* in 5 Tagen.
96 (220 gr.)	37°5	0,034 c.c. 16.	38°3 17. 38°4	17. 1 c.c. abg. Tycult. intrap.	38°2	18. *Exitus* in 2 Tagen.
98 (250 gr.)	37°4	0,034 T. am 16 vm.	nm. **39°2** 17. **39°4—38°2**	17. 0.03 Tuberc. intrap.		17. *Exitus* in 24 Stunden
93 (220 gr.)	37°3	0,034 T. am 16 vm.	nm. 38°3 17. 39°—37°2 18. 35°2	17. 0,025 Tubercul.		18. *Exitus* in 3 Tagen.
Controlth. (300 gr.)				1,5 c.c. abg. Tycult. intrap.		*lebt.*
Controlth.				0,025 c.c. Tubercul. 0,03 c.c. Tuberc. intrap.		*leben.*
Controlth.				2 c.c. 20 % Deuteroalb. subc. 2 c.c. 20 % Deuteroalb. intrap.		*leben.*
58 (260 gr.)	38°2	0,034 c.c. am 8. vm.	nm. 38°6 9. **40°1—38°6**	10. 3 c.c. 20 % Album. intrap.		11. *Exitus* in 3 Tagen.
59 (280 gr.)	38°2	»	8. 38° 9. 39°	9. 3 c.c. 20 % Album. intrap.		10. *Exitus* in 2 Tagen.
60 (220 gr.)	38°	»	nm. 38°3 9. 38°7—35°	9. 2 c.c. 20 % Album. intrap.		10. *Exitus* in 2 Tagen.
61 (200 gr.)	38°1	»	nm. 38°8	9. 3 c.c. 20 % Album. subc.		11. *Exitus* in 3 Tagen.
Controlth. (240 gr.)		»				12 *Exitus* nach 4 Tagen

1. VERSUCH. — *Versuch mit Diphtherieserum und Diphtherietoxin gleichzeitig.*

Meerschweinch.	Norm. Temp.	Injection	Temperatur nach der Injection	Serum	Toxin	Temperatur	RESULTAT
81 (230 gr.)	38°2	2 c.c. 5 % Albumosen am 25—26.	26. 39°2—39°5 27. 39°4	27. 0,001 c.c. Serie 270 (100-facher Ser.)	27. 0,32 T.	27. 40° 28. 39°4—39° 30. 38°5 1. 37°9—37°8 4. 38°3 6. 37°1	überlebt.
57 (270 gr.)	38°3	ebenso am 25—26.	26. 38°6—39°3 27. 39°3	27. 0,001 c.c. Serie 270	0,34 T.	27. 39°3 28. 39°1 29. 38°5 30. 38°6 1. 38°5	überlebt.
52 (240 gr.)	38°3	2 c.c. 5 % Albumosen am 25.	26. 39°—39°6 27. 38°9	27. 0,001 c.c. Serie 270.	0,4 T.	27. 39°2 28 40°3 29. 39°1 30. 39°6 1. 38°—37°1	überlebt.
55	38°5	ebenso	27. 39°4	27. 0,0005 c.c. Serie 270 (100facher Ser.)	0,32 T.	27. 39°6 28. 39°3	29. *Exitus* in 3 Tagen
Controlth. 3 (250 gr.)				27. 0,0005 c.c. Serie 270 (100-facher Ser.)	0,32 T.		29. *Exitus* in 3 Tagen.

2. VERSUCH.

Meerschweinch.	Norm. Temp.	Injection	Temperatur nach der Injection	Serum	Toxin	Temperatur	RESULTAT
70 (240 gr.)		3 c.c. 5 % Albumosen am 30. 2.	2. 39°2—39°4	3. 0,001 Serie 270 (100-facher Ser.)	0,34 T.	4. 38°5—37°7 5. 38°7 6. 37°2	überlebt.
76 (240 gr.)		3 c.c. 5 % Albumosen am 30. 2.	2. 39°2—39°3	3. 0,001 Serie 270 (100-facher Ser.)	0,5 T.	4. 40°1—39°4 5. 38°3	überlebt. (Haut- infiltrat).
56 (260 gr.)		ebenso	2. 39°—39°6	3. 0,00066 Serie 270 (100-facher Ser.)	0,32 T.	4. 39°6—38°6	5. *Exitus* nach 2 Tagen.
Controlth. 9 (250 gr.)				3 0,000 (120-facher Ser.) Serie 270 (100-facher Ser.)	0,32 T.	4. 39°5—39°1 5. 39°—38°2	überlebt.
11 (250 gr.)				3. 0,00066 Serie 270 (100-facher Ser.)	0,32 T.	4. 39°8—39°7 5. 38°7—37°8	7. *Exitus* nach 4 Tagen.

3. VERSUCH.

Meerschweinch.	Norm. Temp.	Injection	Temperatur nach der Injection	Serum	Toxin	Temperatur	RESULTAT
28 (220 gr.)	38°2	3 c.c. 10 % Protalb. am 16.	17. 39°1	17. 0.001 Serie 270 (100-facher Ser.)	0,33 T.	17. 39°6 18. 39°4 20. 38° 21. 37°7	überlebt.
29 (240 gr.)	38°4	3 c.c. 10 % Protalb. am 16.	17. 39°6	17. 0,0 1 Serie 270 (100-facher Ser.)	0,35 T.	17. 39°5 18. 40° 20. 39°2 21. 38°	überlebt.

Versuch mit Streptococcenserum, 100-fach let. Dos. von Streptococcen.

Kaninchen	Norm. Temperatur	Injection von	Temperatur nach der Injection	Injection von Serum	Infection	**Temperatur**	**Resultat**
149	38°7	3 c.c. 5 % Albumosen am 25. 3 c.c. 10 % Albumosen am 29.	29. nm. 40° 30. 39°7—35°3	1. 10 c.c. Streptococcenserg.	3. 0,02 Str. Belf. intrap.	4. 40°—39°8 5. 39°4 6. 39°2	überlebt.
147	39°—39°4	3 c.c. 5 % Albumosen am 25. 3 c.c. 10 % Albumosen am 29.	29. nm. 40° 30. 40°—39°7	1. 10 c.c. Streptococcenserg.	3. 0,1 Str. Belf. intrap.	4. 39°8—39°2 5. 39°7 6. 39°5	überlebt.
145	38°8	3 c.c. 5 % Albumosen am 25. 3 c.c. 10 % Albumosen am 29.	29. nm. 40°1 30. 39°5—39°2	1. 10 c.c. Streptococcenserg.	3. 0,02 Str. Belf. intrap.	4. 39°5—39°1 5. 39°8	überlebt.
130		3 c.c 5 % Albumosen am 25. 3 c.c. 5 % Albumosen am 29.		1. 10 c.c. Streptococcenserg. + 5 c.c. 10 % Albumos.	3. 0,1 Str. Piusgr.		Kein Erysipel.
89		3 c.c. 5 % Albumosen am 25. 29.		1. 10 c.c. Streptococcenserg. + 5 c.c. 10 % Album. subc.	3. 0,01 Str. P.		Kein Erysipel.
Contrlth. 144				1. 10 c.c. Streptococcenserum	3. 0,02 Belf. intrap.		überlebt.
Contrlth.				1. 10 c.c. Streptococcenserum	3. 0,1 Str. P.		Kein Erysipel.
Contrlth. 17					4. 0,01 Str. P.		5. *Exitus.*
Contrlth. 51					4. 0,02 Str. Belf.		5. *Exitus*
150	39°1	Hirnstich am 16.	17. 40°1	18. 10 c.c. Streptococcenserg.	19. 0,02 Str. B. intrap.		überlebt.
139				18. 10 c.c. Streptococcenserg.	19. 0,02 Str. B. intrap.		überlebt.
126					19. 0,02 Str. B. intrap.		21. *Exitus.*

1. VERSUCH. — *(Serum und abgetödtete B. gleichzeitig injiciert.)*

Kaninchen	Norm. Temperatur	Injection von Serum	Injection von abgetödtete Cultur	REACTION
150	39°3	5 c.c. Typhus-serum (Ziege) am 5. 12′	gleichzeitig 2 c.c. abg. Tyagc. subcut.	5. 3′ 40°5—7. 40°3. 6. vm. 40°3; nm. 40°2.
180	39°5	5 c.c. Typhus-serum (Ziege) am 5. 12′	gleichzeitig 2 c.c. abg. Coliagcult.	5. 3′ 40°3—7. 40°7. 6. vm. 40°2; nm. 40°3.
180	39°1	4 c.c. Typhus-serum (Ziege) am 5. 12′	gleichzeitig 1 c.c. abg. Tyagcult.	5. 3′ 40°5—7. 40°3. 6. 39°5—39°9.
147	39°4	5 c.c. Colser. (Ziege) am 5. 12′	gleichzeitig 2 c.c. Coliagcult.	5. 3′ 39°8—40°3. 6. 39°7—39°6.
179	39°5	5 c c. Colser. (Ziege) am 5. 12′	gleichzeitig 2 c.c. abg. Tyagcult.	5. 3′ 41°4—40°1. 6. 40°4—40°2.

2. VERSUCH. — *(Serum und abgetödtete Cultur gemischt und sofort oder nach 3 Stunden injiciert.)*

201	39°2	5 c.c. Typhusser. (Pferd) am 6. 3′ nm.	2 c.c. Tyagcult. abgetödtet (Gemisch steht 3 Stunden)	7. 39°6 7. 39°4
212	39°8	5 c.c. Typhusser. (Pferd) am 6. 3′	1 c.c. Tyagcult. abgetödtet (Gemisch steht 3 Stunden)	7. 40°8 7. 40°1
196	39°5	5 c.c. Typhusser. (Pferd) am 6. 3′	2 c.c. Tyagcult. Gemisch sofort injiciert	7. 40°6 7. 40°3

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau,
Director Prof. Dr Filehne.

Ueber die Druckverhältnisse in der Schleich'schen Quaddel

von

Dr David BIBERFELD.

Bei der Schleich'schen Localanaesthesie hat man bekanntlich zwei durchaus verschiedene Einflüsse auseinander zu halten : erstens die pharmakodynamische Wirkung des Cocains, denn das Morphin der von Schleich angegebenen Lösung ist local vollständig unwirksam (1) ; zweitens der Infiltrationsdruck, welchen die Flüssigkeit auf den sensiblen Nerven ausübt. Nach beiden Richtungen wurden hier im Institute die Verhältnisse untersucht. Die pharmakodynamische Seite bearbeitete Gradenwitz, während ich die in Betracht kommenden physikalischen Einflüsse studiert habe. Zunächst boten sich hierbei folgende Fragen : erstens, bei welchem Drucke kommt je nach der Örtlichkeit eine Schleich'sche « Quaddel » zu stande; zweitens war nachzusehen, in welcher Weise die sich selbst überlassene Quaddel wieder vergeht und wie sich parallel hiermit die Spannung in ihr ändert.

Zu den darauf zielenden Versuchen habe ich Thiere und zwar meistenteil Kaninchen benutzt. Lebendes Menschenmaterial stand mir nicht zu Gebote, und Versuche an Leichenteilen erschienen mir nutzlos, da zumal für die zweite Frage hier der wesentliche Faktor der Resorption

(1) Filehne in Cloetta-Filehne's, Arzneimittellehre; Gradenwitz, Inaugur. Dissert. Breslau, 1898.

wegfällt und ich überdies an Thiercadavern fast unmittelbar nach dem Tode eine derartige Änderung des physikalischen Gefüges der Haut eintreten sah, dass die auf diesem Wege gefundenen Resultate absolut keine Schlüsse für die Verhältnisse am Lebenden zugelassen hätten. Freilich fiel hierbei für uns die Feststellung der Anaesthesie bei den Versuchen an der Haut fort — denn bekanntlich sind Sensibilitätsprüfungen am *allgemeinen Integument* bei Thieren misslich (nur an der Cornea, Nasen- und Kehlkopfschleimhaut sind die bei Reizung eintretenden Reflexe verwerthbar); übrigens waren wir, wie später gezeigt werden wird, in einer Beziehung im stande diese Lücke auszufüllen. — Zur Messung des Druckes und des Abklingens desselben wurde ein FICK'sches Federmanometer verwendet. Da es sich nur darum handelte festzustellen, unter welchem Drucke und mit welcher Geschwindigkeit die in der Quaddel angesammelte Flüssigkeitsmenge in die Gewebsspalten eintritt, so empfahl es sich ein Manometer zu wählen, welches so beschaffen war, dass nicht etwa ein die Druckverhältnisse ändernder Flüssigkeitsaustausch zwischen Quaddel und Manometer stattfinden konnte. Es musste das Instrument befähigt sein eine Druckänderung anzugeben, ohne das Flüssigkeit zu-oder abströmt. Ein Quecksilber Manometer war daher für uns nicht angezeigt, denn in einem solchen werden die Ausschläge des Manometers ja nur unter Zufuhr und Abfuhr von Flüssigkeit bewirkt, und dieses war nie zu vermeiden, wollte man nicht ungeheure Quaddeln und sehr winzige Manometer benutzen. Anderseits war das FICK'sche Manometer für meine Zwecke vollkommen ausreichend, trotzdem die von ihm angezeigten Curvenhöhen keinen *absoluten* Werth haben. Denn für mich war ja nur das *Verhältnis* des Absinkens des Druckes zu seiner ursprünglichen Höhe von Wichtigkeit, und ausserdem hatten wir die Möglichkeit das Manometer bei jedem Versuche gewissermassen zu aichen.

Die Anordnung der Versuche war dann folgende: An dem senkrechten Schenkel einer gläsernen T-Röhre war ein kurzer Gummischlauch befestigt, welcher eine Pravaz'sche Nadel trug. Die beiden horizontalen Schenkel der Glasröhre standen durch je ein Schaltstück einerseits mit einer graduierten Bürette, anderseits mit dem Federmanometer in Verbindung. An dem kurzen Gummischlauch vor der Pravaz'schen Nadel, und zwischen dem T-Rohr und der Bürette war je eine Klemmschraube angebracht. Der Schreibhebel des Manometers schrieb an eine berusste Trommel. Als O-Punkt für die Druckmessung wurde die Stellung des Schreibhebels bezeichnet, welche er einnahm, wenn Manometer, Thier und Flüssigkeitsniveau der Bürette sich in gleicher Höhe über dem Fussboden befanden.

Dieses Flüssigkeitsniveau wurde dann ebenfalls mit O bezeichnet. Es wurde nun an der Trommel eine O-Linie angeschrieben, dann die Nadel laufend eingestochen und langsam in der Bürette Flüssigkeit aufgefüllt. Sowie eine Quaddel zu bemerken war, wurde der jetzt vorhandene Druck am Kymographion angeschrieben und die vor der Burette befindliche Klemmschraube angezogen. Dadurch wurde eine weitere Einwirkung der in der Bürette stehenden Flüssigkeitssäule ausgeschaltet und die Quaddel sich selbst überlassen. Von Zeit zu Zeit (meist von 5 zu 5 Minuten) wurde der noch vorhandene Druck angeschrieben.

Die Nadel wurde bei allen Haut-Versuchen *intra*cutan eingestochen, wobei freilich nicht für alle Versuche die Hauttiefe des Flüssigkeitsdepots genau die gleiche sein konnte. Die hieraus resultierenden Schwankungen der Druckverhältnisse haben sich aber nicht als wesentlich gezeigt, sodass ich die Cutis ohne grossen Fehler wohl als überall gleichartig betrachten konnte.

In den meisten Fällen entstand die Quaddel, wenn der betreffende Druck an der gerade untersuchten Körperstelle überhaupt wirksam war, innerhalb der ersten 5 Minuten. Doch wurde immer 10—15 Min. lang gewartet, ehe der Druk als unwirksam angesehen und gesteigert wurde. Ein längeres Warten war zwecklos, wie ich bei mehreren Versuchen konstatieren konnte, bei denen ich bis zu 30 Min. gewartet hatte.

Die erste Versuchsreihe am Kaninchen wurde mit aqua destill. angestellt. Es ergab sich hierbei, das der zur Erzeugung einer Quaddel nötige Druck am geringsten an der Bauchhaut, am grössten an der Wirbelsäule war, und zwar stieg er von ca 15 cm. (Wasser) Höhe in der Mitte des Bauches auf ca 40 cm. dicht neben der Wirbelsäule. Was die dazwischen liegenden Stellen anbetrifft, so war der nötige Druck um so höher, je näher an der Wirbelsäule, und um so kleiner, je näher zur Medianlinie des Bauches die Quaddel lag. Ähnlich verhielt es sich bei den Extremitäten: an der inneren Seite entstand schon bei ca 10 cm. Druck eine Quaddel, an der Ausserseite erst bei ca 20 cm. Im einzelnen waren die zur Quaddelerzeugung nötigen Druckhöhen an den verschiedenen Körperteilen die folgenden: Am Rücken 32—38 (diese Zahlen bedeuten immer cm. Wasserdruck), im Durchschnitt 35,46; am Bauche 10,9—18,9, im Durchschnitt 15,18. Etwas verschieden hiervon waren die Druckverhältnisse bei der zweiten Versuchsreihe mit physiologischer Kochsalzlösung (0,7 %): am Bauche 13,9—29,5, im Durchschnitt 18,24; am Rücken 25,0—42,3, im Durchschnitt 33,25.

Das dem Vergehen der Quaddel entsprechende Absinken des Druckes

gestaltete sich — in Procenten des ursprünglichen Druckes dargestellt — folgendermassen :

		In den ersten 2—5 Min.	5—10 Min.	10—20 Min.	20 ff.
Aqua. destill.	Rücken	54	25	12	9
	Bauch	48	28	18	6
Physiol. NaCl-Lösung	Rücken	86,6	13,4		
	Bauch	53	25	22	

Wir sehen, wenn wir beide Reihen vergleichen, dass die den Körpersäften adaequatere Flüssigkeit aus der Quaddel schneller verschwindet, und der Druck schneller sinkt, als dies bei aqu. dest. der Fall ist; nämlich :

Am *Rücken* Abnahme des Druckes in den ersten 10 Min.
bei aqu. dest. um 79 %,
bei phys. NaCl-Lösung um 100 %;

Am *Bauch* Abnabme in der gleichen Zeit
bei aqu. dest. um 76 %,
bei phys. NaCl-Lösung um 88 %.

Auffällig war, dass bei beiden Versuchsreihen die Resorption, das Vergehen der Quaddel, am Rücken, also in strafferen Gewebe schneller erfolgte, als an der lockeren Bauchhaut; ganz besonders stark ist dieser Unterschied bei der physiologischen Kochsalzlösung. Seine Erklärung dürfte dies wohl darin finden, dass am Rücken die Quaddel, weil zu ihrer Erzeugung ein höherer Druck notwendig war, auch vermöge der Elastizität des dort befindlichen Gewebes kräftiger auf die Flüsssigkeit drücke, um in die alte Lage zurückzugelangen. Übrigens gelang es — wenigstens mit aqu. dest. — nicht durch ein Steigern des Druckes über die erforderliche Höhe eine schnellere Resorption herbeizuführen, wie Versuch II. beweist, bei dem am Rücken ein doppelt so grosser Druck als im Durchschnitt (68 c.c.) angewendet wurde. Die Procentzahlen für das Absinken des Druckes waren hier

2—5 Min.	5—10 Min.	10—15 Min.	15 ff.
48	27	13	12

Hier dürfte die Überdehnung der Fasern (Reckung) zu berücksichtigen sein.

Den anscheinend entgegengesetzten Unterschied zwischen Rücken-und Bauchhaut beobachtete ich bei einigen Versuchen, bei denen der Druck im System, nachdem die Quaddel sich selbst überlassen war (Abklemmen der Bürette), bis *unter* die O-Linie sank, bei denen also der Druck negativ wurde und ein noch nach Resorption der Quaddel fortdauernden

Resorptionszug anzunehmen war. Hier war die Schnelligkeit der Resorption am Rücken geringer als am Bauch, sowohl bei Aqu. dest. als bei physiologischer Kochsalzlösung. Das Absinken des Druckes war folgendes — in Procenten der ursprünglichen Druckes:

	2—5 Min.	5—10 Min.	10—15 Min.	15 ff.
Rücken	67	27,5	27	19
Bauch	113,25	14,5	(dann nicht mehr.)	

Weshalb bei diesen Versuchen, die in jeder Hinsicht genau gleich mit den anderen angeordnet waren, ein Minus-Druck, also ein Ausströmen von Flüssigkeit aus dem Manometer in die Gewebe stattfand, konnte ich nicht erkennen. Wahrscheinlich ist eine wesentlich erhöhte Temperatur der umgebenden Luft z. T. Schuld hieran, ein Punkt, auf den ich später noch zurückzukommen haben werde.

Ein gänzlich abweichendes Verhalten zeigte sich bei den Versuchen am Löffel des Kaninchens. Dieser Körperteil war ursprünglich ausersehen worden, um zu zeigen, wie die Resorption an einem Organe vor sich ginge, an dem die Circulation durch Unterbindung der Gefässe ausgeschaltet ist, was ja am Kaninchen Löffel leicht zu erreichen gewesen wäre. Es zeigte sich, dass zwar ein relativ geringer Druck (ca 15 cm.) am Ohre ausreicht, um eine Quaddel hervorzurufen, dass jedoch der Druck in der Quaddel in dem für die Beobachtung in Betracht kommenden Zeitraume (bis ca 30 Min.) entweder gar nicht oder nur um einen unmessbar kleinen Bruchteil sank, trotzdem die Circulation im übrigen Ohre vollständig unbehindert war. Hier ist es offenbar die straffe Aufheftung des Integumentes auf der knorpligen Unterslage, welche schon bei geringem Drucke eines eingespritzten Flüssigkeitsquantums eine solche Raumbeengung erzeugt, dass die Capillaren (Blut-, Lymph-) comprimiert werden und so eine Resorption nicht mehr vollbringen können. — Ein wesentlicher Unterschied zwischen aqu. dest. und physiologischer Kochsalzlösung war auch hier nicht festzustellen.

Weiterhin wurden Versuche mit Lösungen von Höllenstein angestellt. Es wurde (am Rücken des Kaninchens) mit einer Concentration von 1 : 2000 begonnen und als Anfangsdruck ca 10 cm. gewählt und nach und nach, da sich keine Quaddel bildete, der Druck von 5 zu 5 cm. ohne Erfolg bis auf 60 cm. gesteigert. Dasselbe Ergebnis stellte sich heraus, wenn mit einem Anfangsdrucke von 20, 25, 30 cm. begonnen wurde. Wurde dagegen mit ca 35 cm. angefangen, dann bildete sich entweder sofort oder bei Steigerung des Druckes auf ca 40 eine Quaddel. Als Grund dafür, dass sich bei zu geringem Anfangsdrucke keine Quaddel trotz

Steigerung über 40 cm. bildet im Gegensatz zu z. B. physiologischer Kochsalzlösung und auch zu Höllensteinlösung, wenn gleich mit 35—40 cm. Druck begonnen wurde, dürfte wohl anzunehmen sein, dass das Silbersalz, welches bei dem zu geringem Anfangsdrucke in die Gewebsspalten gelangte, dort mit der Substanz des Gewebes und der dieses durchtränkenden Flüssigkeiten allerlei Niederschläge bildet; diese Niederschläge nun sind es, welche das weitere Ausfliessen von Flüssigkeit aus der Canüle und somit die Quaddelbildung verhindern : eine Annahme, für welche ich alsbald noch mehrfache Beweise erbringen werde, — während, wenn sofort ein genügend hoher Druck (40 cm.) angewendet wird, die sogleich ausfliessende Flüssigkeit die Quaddel bildet, und die dann eintretenden chemischen Reactionen zu spät kommen, um dies zu verhindern. Was das Absinken der (bei durchschnittlich 37 cm. Druck) durch Höllensteinlösung gebildeten Quaddel betrifft, so waren die Verhältnisse etwas verschieden von den bei den mit den anderen Lösungen gebildeten Quaddel; es sank der Druck (wieder in Procenten der ursprünglichen dargestellt) in den ersten

	2—5 Min.	5—10 Min.	10—15 Min.	15—20 Min.	20 ff.
um	44	13	20	16	7;

in den ersten 10 Min. war hier der Druck um 57 % gesunken, oben bei den anderen Lösungen um 79 % resp. 100 %.

Es wurde dann die Concentration auf 1 : 200 gesteigert, und hierbei gelang es nicht eine Quaddel zu erzeugen, trotzdem ein Anfangsdruck bis zu 100 cm. gewählt wurde. Ein gleiches Resultat zeigte sich bei einer Concentration van 1 : 400. Ferner war bei diesen stärkeren Concentrationen die laufend eingestochene Canüle beim Herausziehen fast immer verstopft, so dass sie trotz des hohen Druckes von ca 100 cm. erst nach Einführung eines feinen Drahtes wieder Flüssigkeit durchzulassen begann. Diese Versuche wurden bei einer Zimmertemperatur van ca 15° C. angestellt.

Andere Resultate erhielt ich bei einem anderen Thiere und einer um 10° C. höheren Temperatur. Bei einer Concentration von 1 : 600 erzeugte ein Druck von 40 cm. sofort eine Quaddel, ebenso bei der Concentration von 1.: 200. Die Canüle war auch in diesen Fällen später beim Herausziehen vollständig verstopft. Der Druck in der Quaddel bei den Concentrationen 1 : 200, resp. 1 : 600 cm. sank trotz sehr langer Beobachtungszeit entweder gar nicht oder nur um einen ganz geringen Bruchtheil. So konnte man auch durch den Augenschein schon konstatieren, dass die Quaddel bestehen blieb, und zwar mehr als 1 Stunde. Bei einer Concentration von

1 : 100 war auch bei dem letztgenannten Thiere und der hohen Temperatur von ca 25° C. keine Quaddel (selbst bei einem Anfangsdruck von ca 100) mehr zu erzielen; die Canüle war immer beim Herausziehen verstopft.

Als Resultat der Versuche mit dem Silberzalze kann man nachfolgendes bezeichnen : Die Quaddelbildung erfolgt noch bei Concentrationen, die z. T. etwas verschieden sind je nach der Temperatur und wohl auch *individuelle* Verschiedenheiten zeigen; eine Abhängigkeit, welche bei den chemisch und physiologisch weniger differenten Lösungen durchaus nicht zu konstatieren war. Als untere Grenze der Concentration, bei der selbst unter günstigen Nebenumständen keine Quaddel mehr zu erzeugen war, hat sich 1 : 100—1 : 200 herausgestellt. Die Quaddel des Silbersalzes unterschied sich von den anderen Quaddel auch durch die Art des Vergehens : selbst bei sehr schwacher Concentration 1 : 2000 hielt sie sich weit länger, und bei stärkeren Concentrationen wie 1 : 400 resp. 1 : 200 war ein Vergehen der Quaddel überhaupt nicht zu bemerken.

Folgende Erklärung für diese Thatsachen dürfte wohl kaum einem Widerspruche begegnen. Wie schon oben erwähnt, nehmen wir an, dass unter dem Einfluss der Höllensteinlösung eine irgend wie konstituierte organische Silberverbindung entsteht, welche sowohl den Ausfluss aus der Canüle hindern, als auch den Abfluss in die Gewebsspalten verzögern, resp. ganz unmöglich machen kann. Wenn daher bei der Concentration von 1 : 2000 ein zu geringer Anfangsdruck gewählt wurde, so konnte dieser « Silberschlamm » sich bilden und verstopfte die Canüle, sodass keine Quaddel entstehen konnte. Wurde dagegen ein Anfangsdruck von ca 40 cm. genommen, so bildete sich eine Quaddel, die aber bedeutend langsamer verging in Folge der verdichtenden resp. abtötenden Wirkung der Höllensteinlösung auf das Gewebe, welches die Resorption zu besorgen hätte. Bei den *stärkeren* Concentrationen bildete sich der Silberschlamm so schnell, dass überhaupt keine Quaddel entstehen konnte; nur bei hohen Aussentemperaturen sahen wir sie trotzdem zu stande kommen, was vielleicht (s. oben) auf den grösseren Resorptionszug des infolge der hohen Temperatur gut vascularisierten Cutisgewebes zu beziehen sein möchte. Hatte sich nun aber eine Quaddel gebildet, so waren die nun eingetretenen chemischen Veränderungen des Gewebes (Verdichtung, Gerinnung, etc.) ausreichend, um die Resorptionswege vollständig zu verlegen. Erst eine Concentration von 1 : 200—1 : 100 vermochte unter allen Umständen die Entstehung einer Quaddel zu verhindern.

Schon in seinen ersten Veröffentlichungen giebt SCHLEICH an durch

« perineurotische Infiltration » mit seiner Lösung II vollkommene Anaesthesie oder wenigstens starke Herabsetzung der Sensibilität erreicht zu haben, ohne aber genaueres über die Methode mitzutheilen, mit der er den Nerven selbst infiltriert hatte. Seither ist auch diese Thatsache von verschiedenen Seiten (1) bestätigt worden. Die in dieser Hinsicht von uns ausgeführten Versuche mit Infiltration von Nervenstämmen wurden im wesentlichen durch folgenden Ideengang veranlasst : Unsere oben beschriebenen Versuche mit Infiltration anderer Gewebe waren unternommen, um den physikalischen Verhältnissen der Infiltrationsanaesthesie näher zu treten. Mit Rücksicht auf die gewählte Thierspecies und die gewählte Körperstelle war, wie bereits oben erwähnt, die Änderung bez. Aufhebung der Sensibilität einer brauchbaren Prüfung nicht zugänglich. Es erwuchs uns daher die Aufgabe an Stellen, welche eine derartige schärfere Prüfung der Sensibilitätsveränderung nach Infiltration erlauben, eine grössere Zahl von sensiblen Nervenfasern dem Infiltrationsdruck systematisch zu unterwerfen und dann die Änderung ihrer Funktion zu studieren; hierzu eignen sich ganz besonders grössere sensible Nervenstämme. Um aber nun auch die Vergleiche mit der Beeinflussung der Motilität zu haben, empfahl es sich einen gemischten Nerven zu wählen. Wir nahmen hierzu den N. ischiadicus, resp. peroneus des Kaninchens. Der Nerv wurde in einer grösseren Ausdehnung vorsichtig ohne Verletzung der Nervenscheide freigelegt. Dann wurden die Electroden der secundären Spirale eines DUBOIS'schen Schlittens angelegt, und festgestellt, bei welchem Rollenabstande das Thier eben schon Schmerz zu erkennen gab, resp. Muskelcontractionen in dem gereizten Gebiete auftraten. (Geprüft wurde selbstverständlich bei den Versuchen die Sensibilität peripherwärts, die motorische Erregbarkeit centralwärts von der Stelle, an der die für die Infiltration zu benutzende Canüle lag.) Hierauf wurde die Canüle — in der gleichen Anordnung wie bei den früheren Versuchen — zwischen Nerv und Nervenscheide eingeführt bei einem Anfangsdrucke von ca 40 cm. Als sich hierbei trotz längeren Wartens weder Form- noch Functionsänderung zeigte, wurde der Druck immer höher bis auf 100 cm. gesteigert, aber immer war das Resultat das gleiche : keine erkennbare Formänderung im Nerven und keine Herabminderung der Sensibilität auf faradische Reizung.

Bei den weiteren Versuchen wurde die Canüle zwischen die Faser-

(1) H. BRAUN ; VOLKMANN'sche Vorträge, N° 228; F. CUSTER : *Cocain und Infiltrationsanaesthesie.* Basel, 1898, u. v. A.

bündel des Nerven selbst derart eingeführt, dass die Spitze centralwärts gerichtet war. Jetzt war bei einem Drucke von ca 40 cm. eine deutliche Änderung im Nervengefüge zu sehen, indem sich rings um die Spitze der Canüle eine spindelförmige Anschwellung zeigte, in deren Bereich der Nerv wie glasig aussah, und die Faserung undeutlich erschien. Die Sensibilität war herab gemindert, sodass der Rollenabstand, bei dem zuerst Schmerzensäusserungen erfolgte, z. B. 180 mm. betrug gegen 310 mm. vor Einführung der Canüle. (Eine einfache Einführung der Canüle ohne Eintreibung von Flüssigkeit war vollständig einflusslos geblieben.) Bei einem weiteren Versuche wurde die Canüle in den peroneus unterhalb der Teilungsstelle des ischiadicus mit der Spitze ebenfalls centralwärts gerichtet eingeführt. Vor dem Beginn des Versuches lag die Sensibilitätsgrenze am tibialis und peroneus bei 250 mm. Rollenabstand. Bei 20, 30, 35 cm. Druck war trotz längeren Wartens keine Änderung zu konstatieren. Bei 40 cm. Druck konnte man wieder die erwähnte Auftreibung und Durchtränkung des Nerven sehen. Die Prüfung der Erregbarkeit ergab am peroneus eine Herabminderung auf 160 mm. Rollenabstand. Die Auftreibung breitete sich langsam centralwärts aus, und nachdem sie die Teilungsstelle erreicht hat, ist die gleiche Herabminderung auch am tibialis nachweisbar. Die *motorische* Erregbarkeit war bei diesen Versuchen anscheineind immer unverändert geblieben. Nach dem Herausziehen der Canüle fand sich an der durchtränkten Stelle folgendes Verhalten : Der Schwellenwert für die Sensibilität war noch weiter (bis auf 130 mm.) herabgerückt. Auch die Leitungsfähigkeit für motorische Reize hatte sich an dieser Stelle geändert. Während oberhalb derselben bei 160 Rollenabstand Tetanus hervorgerufen wurde, war diese Reizstärke an dem afficierten Teile appliciert, unwirksam; erst bei 130 mm. Rollenabstand, also zugleich mit der sensiblen Reizung, trat auch hier Tetanus ein. Mehrfache Wiederholungen des Versuches ergaben immer das gleiche Resultat, dass bei ca 40 cm. Druck eine Änderung im Aussehen des Nerven eintrat, und damit zugleich eine Verschiebung der sensiblen Reizschwelle. Eine weitere Erhöhung des Druckes auf 60, 80, 100, schliesslich 150 cm. brachte keine weitere Herabminderung der Sensibilitätsgrenze zu stande. Das veränderte Verhalten gegen die elektrischen Reize blieb längere Zeit nach dem Herausziehen der Canüle konstant; erst nach ca 1/2 Stunde, nachdem längst die sichtbare Anschwellung des Nerven vergangen war, kehrte es zur Norm zurück.

Diese Versuche ergaben soviel unerwartete Einzelheiten, die mit unseren Thema nicht direkt zusammenhängen, dass ich davon Abstand

nehme, sie alle durchzusprechen. Nur auf einige unser Thema näher angehende Umstände möchte ich aufmerksam machen. Ich will hier vorwegnehmen das Resultat einiger später zu erwähnender Versuche, wonach am mittelgrossen Hunde der zur Erzeugung von Hautquaddeln nötige Druck nicht gerade wesentlich höher, jedenfalls weniger als um das Doppelte so gross zu sein braucht als beim Kaninchen. Und doch ist die Haut eines mittelgrossen Hundes wesentlich derber als die des Kaninchens und offenbar derber als die Haut an vielen Körperteilen des Menschen. Es dürfte daher auch beim Menschen ein Druck von ca 50 cm. ausreichend sein, um eine Quaddel zu erzeugen. Unsere Kaninchen-Nervenversuche haben nun gezeigt, dass dieser Druck bei weitem nicht ausreicht, um eine Anaesthesie zu erzeugen, ja dass selbst 150 cm. Wasserdruck dies nicht vermögen, sondern nur eine, wenn auch erhebliche Verminderung der Sensibilität hervorbringen. Es lässt sich hieraus (zum mindesten für das Kaninchen zwingend gültig) folgern, dass ein zur Erzeugung von Cutisquaddeln ausreichender Druck *keine* vollständige Anaesthesie einer sensiblen Nervenfaser zu leisten vermag. Was die Thatsache betrifft, dass bei Reizung oberhalb der infiltrierten Stelle die Motilität unverändert, die Sensibilität aber bei Reizung unterhalb vermindert erscheint, so verweise ich auf frühere Ausführungen unseres Institutes (ALMS, FILEHNE im CLOETTA-FILEHNE). Wenn ferner an der Infiltrations stelle selbst die motorische Erregbarkeit wesentlich herabgesetzt erscheint, so liegt dies in Übereinstimmung mit einer anologen, früheren Ausführung FILEHNE's daran, dass die injicierte Flüssigkeit eine zu gute Nebenschliessung für den electrischen Strom bildet, sodass selbst bei kurzem Rollenabstand nur schwache Ströme die Nervenfaser erreichen.

Eine Darstellung des Absinkens des Druckes in der Nervenquaddel am Kymographion war nicht möglich, da sofort nach Absperrung des zuleitenden Rohres Flüssigkeit neben der Canüle ans dem Nerven heraus-zusickern begann. Es wurden daher noch einige Versuche mit der Abänderung angestellt, dass die in den Nerven eingeführte Canüle fest eingebunden und so das Ausfliessen der Flüssigkeit unmöglich gemacht wurde. Eine Prüfung der electrischen Reizbarkeit war hierbei natürlich nicht möglich, da durch die Umschnürung die Leitung im Nerven vollkommen unterbrochen war. Bei einem Druck von 40 cm. zeigte sich auch hier die erwähnte glasige Auftreibung im Nerven. Die Zuleitung der Flüssigkeit aus der Bürette wurde nun gesperrt, die Spindel also sich selbst überlassen. Der Druck sank hierauf entweder garnicht oder im Verlauf von fast 1 Stunde nur um 1/3 der ursprünglichen Höhe und dann nicht mehr.

Zu allen diesen Versuchen am Nerven war physiologische Kochsalzlösung genommen worden. Weiterhin wurde aqua destillata und Cocainlösungen in aqua dest. und in physiologischer Kochsalzlösung geprüft. Aqua dest. ergab schon bei einer Druckhöhe von 15—20 cm. nach einer Einwirkung von 1/2 Stunde vollkommene Anaesthesie, ohne dass äusserlich am Nerven etwas zu sehen war. Offenbar ist aber eine schwere Schädigung der molecularen Zusammensetzung der Nervenfasern anzunehmen, da wir an der physiologischen Kochsalzlösung gesehen haben, dass selbst ein weit höherer Druck als solcher keine derartige Wirkung hervorbringen kann. Wenn man der aqu. dest. auch kleine Mengen von Cocain zusetzt, so steigert dies die anaesthesierende Kraft der Flüssigkeit nicht in dem Sinne, dass man mit dem Drucke noch herabgehen dürfte, vielmehr scheint ca 15 cm. der erforderliche Mindestdruck zu sein, bei dem überhaupt Flüssigkeit aus der Canüle in das Nervengerüst übertreten kann. Ich bin hierbei bis zu einer Concentration von 0,5 Cocain auf 100,0 aqu. dest. gestiegen, ohne im wesentlichen etwas anderes zu bekommen, als mit reiner aqu. dest.(1). Die Cocainlösungen in physiologischer Kochsalzlösung verhielten sich folgendermassen :

0,1 %. Bei 15 cm. Druck erfolgte eine Herabminderung der Sensibilitätsgrenze von 350 mm. Rollenabstand auf 170 mm.; bei 22 cm. Druck trat vollkommene Anaesthesie ein.

0,05 %. Bei 15 cm. Druck Herabminderung der Sensibilitätsgrenze von 330 mm. auf 150 mm. Rollenabstand; bei 24 cm. Druck vollkommene Anaesthesie.

0,01 %. Bei 25 cm. Druck geringe Verminderung der sensibele Reizbarkeit; bei 40 cm. Rollenabstand auf 170 mm., dagegen keine vollkommene Anaesthesie, selbst bei weiterer Steigerung des Druckes.

(Bei allen diesen Versuchen ging die verminderte Sensibilität auch bei längerem Warten bis 3/4 Stunde nie in Anaesthesie über.)

Es hat sich somit ergeben, dass man zwar durch aq. dest. schon bei ganz schwachem Drucke eine Anaesthesie hervorbringt — die aber selbstverständlich eine Schädigung des Nerven bedeutet —; dass man durch die den Körpersäften adaequatere, nicht schädigende, Kochsalzlösung auch bei hohem Drucke keine Anaesthesie erzeugen kann; dass man

(1) Zu ganz denselben Resultaten sowohl hierbei als auch bei den sofort zu erwähnenden Cocainlösung in 0,7 % NaCl-lösung gelangt CUSTER in seiner oben erwähnten Abhandlung, S. 46, trotzdem er einen gänzlich anderen Weg eingeschlagen hat. Seine Arbeit ist mir erst nach dem Abschluss meiner Versuche zu Gesichte gekommen.

schliesslich ohne Nervenschädigung eine Verminderung der Sensibilität erst oberhalb der Concentration von 0,01 % Cocain in 0,7 % NaCl-lösung, volkommene Anaesthesie unter mässiger Drucksteigerung bei 0,05 % Cocain in der physiologischer Kochsalzlösung erhält. Es ergibt sich also ohne weiteres, dass zu Anästhesirungszwecken einerseits eine adäquate (physiologische) Kochsalzlösung zu benutzen ist, andrerseits die specifisch-anästhesierende Kraft des Cocains etc. nicht zu entbehren isf.

Ein weiteres Organ, an dem sich auch beim Thiere die Sensibilität wie oben gezeigt für uns brauchbar prüfen lässt, ist die *Cornea*. Und da die normale Cornea keine Blutgefässe besitzt, so konnte man bei an ihr angestellten Versuchen zugleich auch das Verhalten einer Quaddel beobachten, bei der für die Resorption nur die kleinsten Lymphspalten verfügbar sind. Die Canüle wurde in radiärer Richtung von der Peripherie her eingestochen, und dann der Druck allmählich gesteigert. Bei einem Druck von ca 30 cm. Wasser zeigte sich eine deutliche, circumscripte weissliche Trübung um die Spitze der Canüle herum. Doch löst die Berührung der veränderten Stelle den Lidschlag sofort aus. Der Druck wird weiter bis auf 50 cm. gesteigert, die Trübung breitet sich nach allen Seiten gleichmässig aus, Anaesthesie ist aber nicht zu konstatieren. Diese tritt erst bei ca 70 cm. Druck ein, als die Trübung sich bereits über fast die ganze Cornea ausgebreitet hatte. Bei einer Wiederholung des Versuches am anderen Auge ergab sich ein ähnliches Resultat : Ein Druck von ca 30 cm. Wasser erzeugte eine Quaddel — wie ich der Kürze halber die Trübung nennen will, obgleich die Hornhaut *nicht* blasig aufgetrieben erschien —, bei ca 50 cm. Druck war an diesem Auge eine Verminderung der Reizbarkeit festzustellen und bei 70 cm. Druck vollkommene Anaesthesie. Bei dem letzteren Versuche hatte die Quaddel nur einen Theil des Pupillargebietes eingenommen, sodass das Thier den dem Auge zur Prüfung der Sensibilität genäherten Griffel zweifellos sah; trotzdem erfolgte kein reflectorischer Lidschlag. Der Druck in der Cornea-Quaddel hielt sich bei den Versuchen nach Absperrung der Flüssigkeitssäule in der Bürette vollständig konstant; es konnte selbst nach Stunden langem Warten kein Absinken konstatiert werden. Die Trübung begann erst nach ca 24 Stunden allmählich zu verschwinden.

Um noch das Verhalten einer anderen Thierspecies zu untersuchen, wurden, wie bereits gelegentlich erwähnt, noch einige Versuche an einem mittelgrossem Hunde gemacht.

Es zeigte sich, dass es nur eines um etwas höheren Druckes bedurfte, um auch an der dickeren und derberen Hundehaut Quaddeln hervorzurufen. Am Rücken war ein Druck von ca 50 cm. Wasser (35 beim Kaninchen), am Bauch ein solcher von ca 25 cm. (15 beim Kaninchen) erforderlich.

Das Absinken des Druckes in der Hundehautquaddel erfolgte in etwas anderer Weise als beim Kaninchen, nämlich (wieder in Procenten des ursprünglichen Druckes dargestellt) :

In den ersten	2—5 Min.	5—10 Min.	10—15 Min.
Rücken	58,3	33,3	8,3
Bauch	79	21	

Wie wir sehen, war beim Hunde die Schnelligkeit der Quaddel-Resorption am Rücken viel geringer als am Bauch; für das Kaninchen haben wir oben das umgekehrte Verhältniss festgestellt.

Protokolle.

Indem ich auf die oben gegebene Erklärung der Versuchsanordnung verweise, will ich hier nur bemerken, das unter « H » die Erhebung des Schreibhebels über die jeweilige O-Linie verstanden ist. Mit dem Ausdruck « Druck gesperrt sinkt » ist das Absinken des Druckes nach Absperrung der Flüssigkeitssäule in der Bürette gemeint.

I. Versuchsreihe (Aqua destill.).

Kaninchen-Rücken.

1) Bei 37,5 Druck entsteht Quaddel; H = 5 mm.

Druck sinkt in 5 Min. 4 mm., in weiteren 5 Min. um 1 mm.

2) Bei 68,0 Quaddel ; H = 11,5 mm.

Druck sinkt in 5 Min. 5,5 mm., in weiteren 5 Min. 3 mm., dann nach noch 5 Min. 1,5 mm., nach 4 Min. 1,5.

3) 32,6 Quaddel: H = 4,5 mm.

Druck sinkt in 5 Min. 2,5 mm., dann Canüle infolge von Zuckungen des Thieres herausgeglitten.

4) 37,5 Quaddel ; H = 6 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 7 mm., nach noch 5 Min. 1 mm.; dann nicht mehr.

5) 37,5 Quaddel; H = 7,5 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 1,5 mm., nach noch 5 Min. 4 mm.; dann Canüle heraus.

6) 38,0 Quaddel ; H = 8 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 7 mm.; dann Canüle heraus.

7) 38,0 Quaddel; H = 7 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 4.5 mm.; Canüle dann heraus.

8) 32,8 Quaddel; H = 6 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 3,5 mm., nach noch 5 Min. 3 mm., nach noch 5 Min. 0,5 mm., nach noch 5 Min. 1,0 mm.

9) 33,1 Quaddel; H = 6 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 1,5 mm., nach noch 5 Min. 1 mm., nach noch 5 Min. 0,5 mm.: dann nicht mehr.

10) (Druck von 21, 26, 31, 33, 34 mm. nach je 10 Min. unwirksam).

36,1 Quaddel; H = 8 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 3,5 mm., nach noch 5 Min. 2,5 mm., nach noch 5 Min. 1 mm., nach noch 5 Min. 1 mm.

11) 35,0 Quaddel; H = 7,5 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 5 mm., nach noch 5 Min. 2,5 mm.

12) 32,8 Quaddel; H = 7 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 3,5 mm., nach noch 5 Min. 2 mm., nach noch 5 Min. 1 mm., nach noch 8 Min. 0,5 mm.

Kaninchen-Bauch (Aqu. dest.).

13) 15,0 Quaddel; H = 3 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 2 mm., nach noch 5 Min. 1 mm.

14) 14,9 Quaddel; H = 3 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 2 mm., nach noch 5 Min. 1 mm.

15) 16,1 Quaddel; H = 3,5.

Druck sinkt nach 5 Min. 2 mm.; Canüle dann heraus.

16) 13,2 Quaddel; H = 2,5.

Canüle sofort nach Entstehung der Quaddel heraus.

17) 17,5 Quaddel; H = 4 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 1,5 mm., nach noch 5 Min. 1,5 mm., nach noch 5 Min. 0,5 mm., nach noch 5 Min 0,5 mm.

18) 16,1 Quaddel; H = 4 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 0,5 mm., nach noch 5 Min. 1,0 mm., nach noch 5 Min. 0,5 mm.; dann Canüle heraus.

19) 18,9 Quaddel; H = 5 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 2,5 mm. nach noch 5 Min. 0,5 mm., nach noch 5 Min. 1,5 mm.; dann nicht mehr, trotz längeren Wartens.

20) 14,5 Quaddel; H = 3 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 2,5 mm., nach noch 5 Min. 0,5 mm., nach noch 10 Min. 0,5 mm.

Oberschenkel (innere Seite).

21) 10,9 Quaddel; H = 2 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 1,5 mm.; dann Canüle heraus.

22) 11,1 Quaddel; H = 2 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 3 mm. nach 5 Min. 0,5 mm.

Oberschenkel (äussere Seite).

23) 18,9 Quaddel; H = 3 mm.

Canüle sofort heraus.

24) 19,5 Quaddel; H = 3,5 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 2,5 mm., nach noch 5 Min. 1,0 mm., nach noch 5 Min 0,5 mm.

II. Versuchsreihe (Physiologische Kochsalzlösung).

Kaninchen-Bauch.

25) 27,5 Quaddel; H = 4,5 mm.

Druck sinkt sofort 5 mm., nach 5 Min. 0,5 mm.

26) (Bei 18 Druck keine Quaddel). 20,8 Quaddel; H = 4,5.

Druck sinkt sofort 5 mm., nach 5 Min. 0,5 mm.

27) 22,0 Quaddel; H = 5 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 2,5 mm., nach 5 Min. 1 mm.; dann Canüle heraus.

28) 18,5 Quaddel; H = 3 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 2,5 mm., nach noch 5 Min. 1 mm., nach noch 5 Min. 0,5 mm.

29) 15,1 Quaddel; H = 3 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 0,5 mm., nach noch 5 Min. 1,5 mm.; dann Canüle heraus.

30) 15,0 Quaddel; H = 3 mm.

Druck sinkt na h 5 Min. 3,0 mm., nach noch 5 Min. 0,5 mm.

31) 13,9 Quaddel; H = 3 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 2 mm., nach noch 5 Min. 0,5 mm., nach noch 5 Min. 0,5 mm.

32) 14,9 Quaddel; H = 4 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 3 mm., dann bis unter O infolge von Aussfliessen der Flüssigkeit aus der Quaddel neben der Canüle.

33) 14,5 Quaddel; H = 4,5 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 1 mm., nach noch 5 Min. 2 mm., nach noch 5 Min. 1,5 mm.

Kaninchen-Rücken.

34) 33,8 Quaddel; H = 7 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 3 mm., nach noch 5 Min. 1 mm., nach noch 5 Min. 3 mm., nach noch 5 Min. 2 mm.

35) 25,0 Quaddel; H = 5 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 2,5 mm., nach noch 5 Min. 1,5 mm., nach noch 10 Min. 1,5 mm.; dann nicht mehr.

36) 32,0 Quaddel; H = 6 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 5,5 mm., nach noch 5 Min. 0,5 mm.; dann nicht mehr (Bei 25, 26, 27 cm. Druck war an dieser Stelle keine Quaddel nach je zehn Minuten zu erzielen.)

37) 42,3 Quaddel; H = 8,5

Druck sinkt nach 5 Min. 7,5 mm., nach noch 5 Min. 1,0 mm.; dann nicht mehr.

(Bei 32, 35, 37 war bei diesem Versuche dicht neben der Wirbelsäule keine Quaddel entstanden.)

Kaninchen-Löffel.

I. Aqua destillata.

38) 15,0 Quaddel.

Druck sinkt In den ersten 5 Min. um ein unmessbar kleines Stück; dann nicht mehr (30 Min. gewartet).

39) 14,0 Quaddel.

Druck sinkt (in 30 Min.) *nicht.*

40) 15,7 Quaddel.

Druck sinkt nicht.

II. Physiologische Kochsalzlösung.

41) 14,5 Quaddel.

Druck sinkt nicht.

42) 16,0 Quaddel.

Druck sinkt in 45 Min. um ca 1/10 des ursprünglichen; dann nicht mehr.

43) 15,0 Quaddel.

Druck sinkt nicht.

III. VERSUCHSREIHE (Höllensteinlösung).

Concentration 1 : 2000.

44) Bei 12 cm. Druck keine Quaddel; der Druck wird dann, während die Canüle stecken bleibt, auf 29, 25, 35, 40 erhöht : keine Quaddel. Auch wenn mit 30 begonnen und auf 40 gesteigert wird, entsteht keine Quaddel. Dagegen :

45) 40 (Anfangsdruck) Quaddel; H = 22 mm.

Druck sinkt in 5 Min. 11 mm., nach 5 Min. 4 mm., nach noch 10 Min. 7 mm.

46) 36,0 Quaddel; H = 25 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 7 mm., nach noch 5 Min. 2 mm., nach noch 5 Min. 8 mm., nach noch 10 Min. 8 mm.

47) 38,0 Quaddel; H = 20 mm.

Druck sinkt nach 10 Min. 11 mm., nach noch 5 Min. 3 mm., nach noch 5 Min 3 mm. nach noch 5 Min. 1,5 mm., nach noch 5 Min. 1,5 mm.

Concentration 1 : 200.

Bei 38, 39 (an zwei Stellen) nach je 30 Min. keine Quaddel; Canüle beim Herausziehen verstopft. Bei weiteren Versuchen mit 38, 40, 41 Druck dasselbe Resultat, Canüle gleichfalls beim Herausnehmen fast immer verstopft. Ebenso bei 80 und 100 cm. Anfangsdruck : keine Quaddel; Canüle verstopft. (Versuch 48—53.)

Concentration 1 : 400.

53, 54) 35 cm. und 55 cm. Anfangsdruck geben keine Quaddel; Canüle einmal verstopft, einmal nicht.

Diese Versuche mit der Höllensteinlösung wurden bei einer Temperatur von 15° C. angestellt.

Concentration 1 : 600.

(Anderes Tier; Temperatur ca 25° C.)

55) 40,0 Quaddel; H = 9 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 2 mm., nach 20 Min. ca 0,5 mm.; dann nicht mehr; Canüle beim Herausziehen verstopft.

56) 41,0 Quaddel; H = 9,5 mm.

Canüle sofort heraus, ist verstopft.

Concentration 1 : 200.

57) 40 Quaddel; H = 9 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. ein unmessbar kleines Stück, dann nicht mehr.

58) 40,0 Quaddel; H = 8,5 mm.

Druck sinkt nach 15 Min. 1,5 mm., dann nicht mehr.

Concentration 1 : 100.

59) 100 Anfangsdruck ergab keine Quaddel, ebenso bei mehrfacher Wiederholung. (Diese Versuche fanden statt bei einer Temperatur von ca 25° C.)

IV. VERSUCHSREIHE (am Nerven).

Versuche mit 0,7 % NaCl-lösung.

60) Canüle wird zwischen Nerv und Nervenscheide eingeführt ; keine Aenderung auch bei 80 cm. Druck.

61) Canüle wird zwischen die Nervenfasern eingeführt; bei 40 Druck Quaddel. Herabminderung der Sensibilität von 310 mm. Rollenabstand bis auf 180 mm. Motor. Erregbarkeit unvermindert.

62) Canüle wird zwischen die Nervenfasern eingeführt; bei 20, 30, 35 keine Aenderung; bei 41 Quaddel und Verminderung der Sensibilität von 220 mm. Rollenabstand auf 160 mm.; diese verminderte Sensibilität ist auch am tibialis nachweisbar, obwohl die Canüle im peroneus liegt. An der durchtränkten Stelle nach Herausziehen der Canüle Verminderung sowohl der sensibelen als der motorischen Erregbarkeit von 160 mm. auf 130 mm.

63) Canüle zwischen den Nervenfasern, 40 Druck; Herabminderung der Sensibilität von 310 mm. auf 260—250 mm.

64) Canüle zwischen den Nervenfasern. Verminderung der Sensibilität von 350 mm. auf 200 mm. bei 40 Druck; keine weitere Verminderung bei Steigerung des Druckes auf 50, 60, 80, 100 und 150 cm.

Versuche mit Cocainlösung.

a) Vorversuche mit reiner aqua dest.

65) Bei 15 cm. Druck nach 1/2 Stunde vollkommene Anaesthesie.

66) Bei 16 cm. Druck nach 1/2 Stunde vollkommene Anaesthesie.

b) Cocainlösungen in aqua dest.

67) 0,01 %. Bei 17 cm. Druck vollkommene Anaesthesie.

68) 0,1 %. Bei 15 cm. Druck vollkommene Anaesthesie; bei 10 cm. Druck keine Aenderung.

69) 0,5 %. Bei 10 cm. Druck keine Aenderung, bei 15 cm. Druck vollkommene Anaesthesie.

70) 0,5 %. Bei 10 cm. Druck keine Aenderung, bei 15 cm. Druck vollkommene Anaesthesie.

c) Cocainlösungen in 0,7 % NaCl-lösung.

71) 0,1 %. Bei 15 cm. Druck Herabminderung der Sensibilitätsgrenze von 350 mm. Rollenabstand auf 170 mm.; bei 22 cm. Druck vollkommene Anaesthesie.

72) 0,05 %. Bei 15 cm. Druck Herabminderung der Sensibilität von 330 mm. Rollenabstand auf 160—150, bei 24 cm. vollkommene Anaesthesie.

73) 0,01 %. Bei 15, 25 cm. Druck keine Aenderung der Sensibilität; bei 40 cm. Druck Verminderung von 350 mm. Rollenabstand auf 170 mm.; keine vollkommene Anaesthesie.

74) Die Canüle in den peroneus eingeführt und dort fest eingebunden. Bei 40 Druck Quaddel; H = 8 mm.

Druck sinkt nicht

75) Ebenso. 40 Quaddel; H = 8 mm.

Druck sinkt in 55 Min. 3 mm.; dann nicht mehr.

V. VERSUCHSREIHE (Cornea)

0,7 % NaCl-lösung.

76) Bei 33 cm. Druck Quaddel; Lidschlag erhalten, auch noch bei Steigerung auf 50 Druck. Bei 70 Druck vollkommene Anaesthesie.

Druck gesperrt sinkt nicht.

77) Wiederholung ergiebt das gleiche Resultat.

VI. VERSUCHSREIHE (Hunde).

0,7 % NaCl-lösung.

a) Rücken.

78) Bei 15, 25, 30, 40, 45 keine Quaddel. Bei 50 Quaddel; H = 12 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 6,5 mm., nach noch 5 Min. 4 mm., nach noch 5 Min. 1,5 mm.

79) 51,0 Quaddel; H = 12 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 7 mm., nach noch 5 Min. 4 mm., nach noch 5 Min. 1,0 mm.

b) Bauch.

80) Bei 15, 20 keine Quaddel. 29,0 Quaddel; H = 6 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 5 mm., nach noch 5 Min. 1 mm.; dann nicht.

81) 25,0 Quaddel; H = 5,5 mm.

Druck sinkt nach 5 Min. 4,5 mm., nach noch 5 Min. 1 mm.; dann nicht mehr.

Am Schlusse meiner Arbeit erlaube ich mir Herrn Prof. Dr FILEHNE, auf dessen Anregung und unter dessen Leitung ich diese Arbeit ausgeführt habe, meinen aufrichtigsten und ergebensten Dank auszusprechen.

Breslau, November 1899.

typique de l'équilibre instable et de l'incoordination. A ces deux animaux nous injectons sous la peau un tiers de c.c. de notre solution.

Nous voyons aussitôt se dérouler le tableau, déjà décrit, de l'intoxication. Les convulsions sont seulement moins intenses, ce qui peut s'expliquer par l'affaiblissement dû à l'hémorragie. Les mouvements de manège sont très accusés : par contre, la rotation antéro-postérieure n'existe qu'à l'état d'ébauche. L'exécution des mouvements coordonnés nécessite sans doute la présence du cervelet, sans même qu'ils soient dûs à l'action du poison sur cet organe.

Une seule particularité : l'animal garde la position qu'on lui donne et meurt sur le ventre au lieu de mourir sur le dos.

Le myosis se produit, et disparaît après la mort.

Après ces faits, il semblerait donc que la question des influences nerveuses de la picrotoxine fut close. Il n'en est rien, et voici venir un fait, le plus intéressant de tous, qui va nous montrer que les opinions de nos devanciers peuvent trouver un terrain de conciliation, et qu'il ne faut jamais faire bon marché des dires d'un observateur consciencieux.

2° *Action secondaire sur la grenouille privée de son bulbe.*

Jusqu'à présent, nous avons vu constamment la prépondérance de l'électivité bulbaire dominer la scène. C'est pour bien mettre en relief cette prépondérance que nous avons groupé les faits précédents, sans porter atteinte à leur cohésion et à leur clarté par l'introduction de faits d'apparence contradictoire.

D'autre part, la donnée absolue qui s'en est dégagée subsiste toute entière, si nous considérons les vertébrés supérieurs. Chez eux, la concentration bulbaire atteint son apogée : c'est sur cet organe que la picrotoxine porte d'emblée son influence délétère, et l'animal succombe avant que des actions plus lentes aient pu se manifester, ou bien si la dose est insuffisante pour produire des troubles bulbaires toujours immédiatement graves, elle l'est aussi à fortiori pour influencer la moëlle.

Il en résulte que l'action initiale importe seule, en tant qu'il s'agisse des mammifères ou de l'homme, de toxicologie ou de thérapeutique.

Mais nous allons prendre un animal dont la vitalité résistante peut subsister d'une façon durable après la suppression du bulbe, ceci grâce à l'accroissement d'importance relative des centres spéciaux, une grenouille par exemple, et nous allons l'imprégner d'une dose forte de poison.

Nous avons montré déjà, en répétant l'expérience de VULPIAN, comment, chez cet animal, on peut, lorsque débute la période spasmodique, enlever successivement le cerveau, les pédoncules, les tubercules, et enfin le cervelet, « sans modifier en rien la forme et l'intensité des accidents » ;

qu'au contraire les convulsions cessent dès qu'on excise le bulbe rachidien, opinion partagée du reste par BÖHM, HEUBEL et RŒBER (1).

Répétons cette expérience, en lui donnant plus d'extension et plus de durée.

Expérience XIII.

A) Sept grenouilles, décapitées ***au dessous du bec du calamus***, reçoivent sous la peau une dose forte de solution aqueuse saturée de picrotoxine, à 3 h. 5'. Elles gardent leur attitude physiologique, et rien ne se produit au premier abord. Mais à 3 h. 35', une d'elles, après avoir manifesté quelque agitation, mouvements de natation et sauts sur place, prend un accès de tétanisme. Elle se met dans un état d'extension et de raideur très caractéristique, durable, immobile, les pattes de devant ramenées le long du corps, les membres postérieurs *allongés et parallèles*. Cette crise dure un instant, puis disparaît. Pour la reproduire, il faut prendre la grenouille et la manipuler un instant : une série d'attouchements variés et répétés la détermine, et, une fois obtenue, elle dure un bon moment, sans être interrompue par aucun spasme, ni modifiée par les excitations ultérieures.

A 3 h. 50', les autres grenouilles s'agitent : elles ne tardent pas à prendre des crises semblables, bien différentes de l'opisthotonos avec membres ***écartés et en extension forcée*** des grenouilles qui ont leur bulbe. Si on les observe suffisamment longtemps (1 à 2 heures) on voit l'intensité des crises s'atténuer peu à peu et s'épuiser : mais elles durent cependant fort longtemps. A 5 heures, chez nos animaux, elles persistent toujours.

B) Six grenouilles, décapitées au même moment, restent comme témoins. Elles gardent leur attitude pendant toute la durée de l'expérience.

C) Huit grenouilles intactes reçoivent sous la peau, à 3 h. 10', la même dose de solution aqueuse que les grenouilles *A*. On les décapite à mesure que se produit la première crise typique (au bout de 10 à 15 minutes) : on voit aussitôt, comme dans les précédentes expériences, la crise cesser et faire place à l'attitude physiologique, ***qui dure jusqu'à 3 h. 40'***. A ce moment on les voit successivement et presque en même temps s'agiter, sauter sur place, faire des mouvements de natation, et enfin manifester la crise de raideur extensive sans opisthotonos avec les mêmes caractères que les grenouilles *A*. A 4 h. 30' ces crises persistent. Des grenouilles ***strychnées***, injectées ***comparativement et postérieurement, sont déjà mortes***. Du reste, chez elles, les crises médullaires, provoquées par un souffle ou une excitation minime, ont un caractère bien différent, ***spasmodique, intermittent***, très éloigné de cette raideur indifférente, qui ne réagit pas aux excitations, sinon prolongées, et ne peut pas être considérée comme le résultat d'une hyperexcitabilité proprement dite.

D) Deux grenouilles, injectées en même temps que les précédentes et laissées intactes, avec la même dose, donnent le tableau habituel de la crise bulbaire avec cris

(1) Archiv für die gesammte Physiol. — Par contre, LUCHSINGER, dans la même publication (1878, XVI, p. 510) affirme avoir obtenu des convulsions picrotoxiques plusieurs jours après la section de la moëlle chez un jeune chat ou des animaux nouveaux nés, affirmation que ne corroborent pas des preuves suffisantes.

et renversement en arc de cercle, les membres écartés. Entre les crises, il y a de l'affaissement, qui aboutit tardivement à une diminution des accidents et à une sorte d'*état paralytique*, qui précède la mort. Le type convulsif médullaire ne s'observe pas, ou s'il s'ébauche, ce n'est que d'une façon fugace, exempt de ce caractère soutenu et de cette raideur typique : il n'y a pas de comparaison. Chez l'une, nous croyons voir apparaître ces phénomènes à 4 h. 10', et encore ne sont-ils pas du tout caractérisés. L'autre ne présente rien : elle est paralysée ; cependant le cœur bat.

E) A 4 h. 10', nous injectons simultanément quatre grenouilles, *deux à deux*, avec des *doses correspondantes*. Une de chaque lot reste comme *témoin*, les deux autres sont décapitées à la première crise, l'une (α) à 4 h. 17', l'autre (β) à 4 h. 19'. Les grenouilles intactes ont *débuté dans leur crise* simultanément.

Une 5e est injectée et abandonnée à elle-même, intacte.

Les animaux mutilés reprennent aussitôt après leur attitude ; les autres continuent leurs convulsions.

A 4 h. 35', la grenouille α s'agite ; a 4 h. 40', crise extensive médullaire. L'animal correspondant (témoin) évolue plutôt vers la paralysie flasque.

A 5 h., la grenouille β est prise à son tour. Celle correspondante est toujours en crise bulbaire, mais tend à se déprimer : elle offre cependant quelques influences médullaires, mais sans caractère soutenu.

A 6 h. 15', des cinq grenouilles picrotoxinées non décapitées (2 du lot *D*, et 3 du lot *E*). deux sont flasques et en état de mort apparente : les trois autres n'ont que des spasmes légers et fugaces. Sur quatre des décapitées, on obtient encore de bonnes contractions.

Cette expérience, répétée, nous a donné un résultat identique; nous nous abstiendrons donc de la relater. Nous noterons seulement qu'avec *les doses faibles*, les écarts de durée sont *plus longs* et qu'il faut alors attendre 1 1/2 ou 2 heures, pour voir apparaître les accidents médullaires.

Nous ne reviendrons pas non plus sur les caractères distinctifs si tranchés entre les crises médullaires strychnique et picrotoxique, énoncés au cours de l'expérience. Nous insisterons seulement sur ce fait remarquable que, chez la grenouille picrotoxinée intacte, la crise médullaire n'a pas lieu ou n'est qu'ébauchée. Les accidents bulbaires accaparent tout et épuisent l'animal qui, au moment où survient l'imprégnation de sa moëlle, très tardive comme on l'a vu, est incapable de réaction soutenue et remplace la phase médullaire par une phase paralytique, prélude d'une mort plus hâtive.

On a pu remarquer également que l'animal décapité préalablement est en général plus lent à arriver aux accidents médullaires que celui mutilé lors des premiers accidents, ce qui peut être dû à l'intégrité circulatoire favorisant, dans le 2e cas, la rapidité de l'imprégnation.

Du fait que les grenouilles privées de bulbe résistent plus longtemps quant à leurs fonctions végétatives, on peut déduire enfin la confirmation

de ce que nous avançions tout à l'heure, à savoir que ce phénomène si intéressant des accidents médullaires secondaires chez la grenouille privée de bulbe, n'est pas pratiquement important, car il ne se produit que peu chez la grenouille intacte, et ne saurait à plus forte raison avoir lieu chez êtres supérieurs, où les attributs du nœud vital s'étendent au détriment des centres médullaires.

Il n'infirme donc en rien les idées de VULPIAN sur l'élèctivité bulbaire de la picrotoxine.

Donc, partant du bulbe, *primum movens*, l'excitation picrotoxique se transporte à la périphérie en suivant les conducteurs nerveux centrifuges, et va impressionner l'organe moteur, la fibre musculaire. De quelle nature est cette excitation et le tissu musculaire y participe-t-il directement?

V. — ACTION SUR LE MUSCLE STRIÉ.

1° *La Fibre musculaire.*

On trouve dans le remarquable mémoire de PLANAT des observations tendant à démontrer que le tissu musculaire, non protégé par son sarcolemme, est influencé par le contact direct de doses fortes de picrotoxine dans le sens d'une diminution de sa contractilité, tandis qu'un phénomène inverse aurait lieu avec des doses faibles.

Nous avons voulu reprendre ces expériences, pour apprécier et au besoin mesurer ces différences, mais les recherches que nous avons faites nous ont conduit à penser que cette action, très réelle, ne tient nullement à la picrotoxine, mais est dûe à une *action de contact de la solution alcoolique.*

Soit une double série d'essais pratiqués avec notre solution alcoolique et une solution aqueuse.

Expérience XIV.

3 grenouilles, ayant subi la ligature totale de la taille, reçoivent *dans l'épaisseur du muscle* gastro-cnémien gauche, une certaine quantité de *solution alcoolique de picrotoxine.*

Une injection du même liquide et de même valeur quantitative est faite à une 4e grenouille, dans la peau *autour* du même muscle.

Après une heure environ (les animaux n'ayant présenté aucun phénomène général et le muscle se trouvant par le fait en dehors de toute influence nerveuse toxique), on dénude les muscles des grenouilles, on les suspend et on porte l'excitateur d'un courant d'induction comparativement, et en graduant l'intensité du courant, sur les muscles symétriques.

Chez les 3 premières, le muscle injecté offre une teinte blanchâtre, déjà observée par PLANAT. *Il ne réagit plus au courant induit,* tandis que le muscle symétrique se contracte.

Si, au lieu d'exciter le muscle, on excite le nerf crural, après l'avoir isolé, le résultat est le même.

Chez la 4e grenouille, le muscle *baigné* dans la picrotoxine réagit *beaucoup moins bien* que son congénère, mais réagit quand même à un courant très fort. Le même phénomène s'observe avec le nerf isolé.

Si l'on veut bien se reporter maintenant aux expériences IV et VI, on verra que, chez deux grenouilles injectées à la patte *avec une solution aqueuse,* l'une ayant la taille liée, l'autre soumise à l'intoxication générale, nous n'avons trouvé aucune différence entre l'excitabilité électrique des muscles injectés et celle des muscles normaux.

Voici d'ailleurs d'autres essais :

Expérience XV.

A) Injection de picrotoxine en *solution aqueuse dans un gastro-cnémien* d'une grenouille dont la taille est liée. Pas de phénomènes généraux: l'excitabilité du muscle, explorée 1 h. 15′ après, est parfaitement conservée: il n'y a pas de différence appréciable, à courant égal, avec la façon dont réagit le muscle non médicamenté.

B) Injection de picrotoxine en *solution aqueuse dans un gastro-cnémien* de grenouille: l'injection est un peu forte et distend légèrement le muscle. On s'est opposé aux phénomènes d'absorption. A l'exploration électrique, le muscle répond comme celui du côté opposé, mais sa secousse paraît moins brusque. *L'excitabilité est identique, mais le mouvement un peu plus mou,* ce qui peut être attribué à la distension des fibres par l'injection. L'exploration des nerfs ne traduit pas la moindre différence, le muscle médicamenté est mis en tétanos comme son congénère.

C) Sur une 3e grenouille, même expérience et même résultat.

D) Une 4e grenouille reçoit une injection hypodermique de *solution aqueuse baignant le muscle.* Après 1 h. 30′, l'exploration donne des deux côtés des résultats identiques.

Les expériences qui suivent, outre qu'elles viennent corroborer les précédentes, confirment aussi ce que nous avons appris touchant l'action sur le système nerveux et peuvent être, à ce point de vue, rapprochées de l'expérience VI.

Expérience XVI.

A) L'isolement des nerfs lombaires étant effectué chez une grenouille, on lie le tronc en dehors d'eux : Injection de picrotoxine en *solution aqueuse* au dessus de la ligature.

Convulsions généralisées violentes, précédées de cris. La section secondaire des nerfs du membre inférieur gauche amène la disparition des contractions dans ce membre.

L'excitation des gastro-cnémiens à l'aide d'un courant induit donne exactement les *mêmes réactions* des deux côtés.

B) Sur une 2e grenouille, même opération préalable, mais l'injection est faite *dans un membre postérieur,* et baignant le muscle. Celui-ci est un peu plus pâle que son congénère, mais la réaction électrique reste sensiblement *égale* des deux côtés. Aucun phénomène général, bien entendu.

C) Comme la grenouille *A*. La section des nerfs du membre postérieur gauche, après les premières convulsions, supprime les phénomènes locaux.

Après détroncation, excitation des gastro-cnémiens ; même résultat négatif.

D) Ligature totale du tronc, avec les nerfs : injection dans la patte gauche : *détroncation*. Le muscle baigné est un peu plus pâle d'aspect. Il réagit à l'excitation plutôt par *tonisme*, alors que son congénère garde une contraction plus dissociée.

Expérience XVII.

A) Après ligature du membre postérieur gauche d'une grenouille, à sa racine, injection de *solution aqueuse autour du gastro-cnémien*. Ligature au dessous.

La grenouille étant décapitée après imprégnation, on constate que le muscle sain serait un peu plus excitable que l'autre ; la ligature du membre à sa racine suffit à expliquer cette légère différence.

B) Après ligature de la taille, injection dans la patte droite d'une grenouille de solution aqueuse.

Aucune manifestation générale.

Excitation électrique identique des deux côtés.

Mais voici enfin une épreuve décisive, qui nous permettra de clore, croyons-nous, le débat sur ce point :

Expérience XVIII.

Nous faisons un *mélange d'alcool et d'eau* titré comme notre solution de picrotoxine, et nous l'injectons *dans le muscle* gastro-cnémien de trois grenouilles, et *sous la peau* d'une quatrième.

1 h. 30' après, nous constatons sans le moindre doute que *les quatre muscles sont inexcitables*, même à des courants forts, et que même l'excitation du nerf correspondant ne donne rien, tandis que, du côté opposé, toutes les réactions sont normales.

Les quatre grenouilles avaient été placées dans les conditions des précédentes, c'est-à-dire le train postérieur séparé du train antérieur par un lien circulaire.

En raison de l'importance de cette donnée négative, l'immunité du muscle isolé vis-à-vis de la picrotoxine, et pour en apporter la confirmation palpable, nous avons institué des expériences avec tracés myographiques, dans les conditions suivantes :

Expérience XIX.

A) Une grenouille, après *ligature totale de la taille*, est fixée sur la planchette, et le tendon de son gastro-cnémien mis en rapport avec le levier inscripteur du myographe : e nerf crural est découvert et fixé sur deux crochets où l'on portera l'excitation d'un

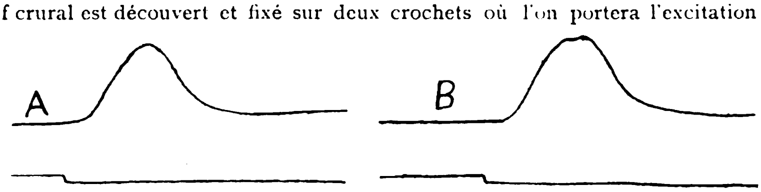


Fig. 1. — Action de la picrotoxine sur le muscle.

A — Secousse avant l'injection.

B — Secousse du même muscle après l'injection de picrotoxine.

courant induit. La contraction normale préalablement enrégistrée, on injecte *dans le muscle*, à 3 h. 30', une quantité notable de *solution aqueuse* concentrée de picrotoxine. Aussitôt après, pour s'assurer de la modification qu'aurait pu produire la distension mécanique, on inscrit la secousse, qui se trouve en effet un peu *plus brève*. A 3 h. 45', après vingt minutes de contact, et sans qu'aucun accident général se soit produit, nouvelle inscription. *La durée de la contraction n'a pas changé*; l'amplitude serait peut-être un peu accrue, et la période d'énergie croissante moins longue. Ceci est peu accentué et peut tenir à la présence du liquide ou à l'interruption de la circulation.

B) Une seconde grenouille de même taille, placée dans les mêmes conditions, reçoit *sous la peau, autour du muscle* qui baigne, une forte dose de solution concentrée de picrotoxine.

Après 1 h. 30', on prépare l'inscription myographique. La secousse musculaire ne diffère en aucune façon de la secousse normale observée bien souvent sur la grenouille.

Dans cette expérience, comme dans les suivantes de même nature, ceci dit incidemment, nous avons eu soin d'enregistrer le temps en demi secondes, afin de nous mettre à l'abri de toute erreur pouvant provenir d'une modification dans la vitesse des cylindres enrégistreurs; de plus, dans la même expérience, le courant employé pour l'excitation musculaire est toujours de même intensité, sauf modifications indiquées en cours d'expérience.

Il est donc bien démontré que la picrotoxine n'exerce aucune action propre de contact sur la fibre musculaire, ni pour augmenter, ni pour diminuer son excitabilité.

Est-ce à dire que la contraction musculaire picrotoxique soit elle-même assimilable à la contraction normale? Le muscle reçoit-il un influx nerveux modifié, et comment le reçoit-il? Pour élucider cette importante question, nous avons eu recours au même procédé d'investigation graphique, seul capable de nous donner des indications exactes. Les contractions enregistrées, à l'aide de l'enrégistreur universel de CHAUVEAU, sont celles du muscle gastro-cnémien de la grenouille, intoxiquée à l'aide de solutions aqueuses ou alcooliques, et soumise à la série des conditions qui vont être exposées.

2° *La Contraction musculaire.*

a) Le muscle est isolé du système nerveux central.

Expérience XX.

On isole puis on sectionne, chez une grenouille, les nerfs lombaires se rendant au membre postérieur gauche. L'animal est ensuite fixé et son tendon gastro-cnémien mis en rapport avec le levier myographique.

La secousse et le tétanisme normal sont enregistrés; (l'excitateur est mis au contact du nerf crural dénudé.)

Injection hypodermique de solution aqueuse de picrotoxine.

Les convulsions se produisent, respectant le membre dont les filets nerveux sont interrompus.

Dans la contraction, enregistrée à ce moment, on constate une légère accentuation *de la durée*, avec une *ébauche de plateau;* la période d'énergie décroissante est moins franche et moins rapide. Tous ceci, peu accentué, devient encore moins net à la dernière période de l'intoxication.

Du côté de la contraction tétanique, il n'y a pas de modification.

Expérience XXI.

Même dispositif. Injection hypodermique de solution aqueuse à 10 h. 15'. A 10 h. 35', après les premières crises, la secousse *ne diffère en aucune façon* de la contraction normale, inscrite avant l'injection. A 10 h. 45', puis 10 h. 50', il en est encore de même. Il est impossible de découvrir dans ce tracé aucune différence entre les périodes d'avant et d'aprés l'intoxication. Courant toujours égal.

Le premier tracé nous avait laissé quelques doutes : nous avions omis d'inscrire les secondes, et il a pu se produire un certain ralentissement de la machine, expliquant l'augmentation légère de la durée. Le second est typique et ne laisse subsister aucun doute : la contraction d'un muscle, isolé de ses centres nerveux, n'est pas influencée par l'intoxication picrotoxique.

b) Le muscle est relié au système nerveux central.

Expérience XXII.

Une grenouille étant fixée sur la planchette, le nerf crural isolé sur les crochets et le tendon adapté au myographe, on inscrit la secousse et le tétanisme normaux. Puis on injecte sous la peau du dos 1 mgr. de picrotoxine en solution alcoolique. Aucun phénomène ne se produisant, la même injection est répétée deux fois.

On inscrit ensuite la secousse et le tétanisme, avant les accidents, au début des contractions cloniques, pendant les convulsions et, en dernier lieu, après la mort.

Avant les accidents, il n'y a rien de particulier. Aux premières contractions, l'amplitude est légèrement accrue, la phase d'énergie croissante rapide et nette — la phase décroissante *tarde légèrement :* ceci *s'accentue* notablement à la dernière période et après la mort, et trahit de façon évidente la fatigue due aux convulsions répétées.

Le tétanisme n'offre aucune particularité.

Cette expérience nous annonce un phénomène bien important : le centre nerveux agit en la modifiant sur la contraction du muscle. Pour en observer les détails, nous aurons recours à d'autres tracés, pris à plus grande vitesse; mais continuons à varier nos conditions expérimentales.

c) Le muscle a conservé ses rapports nerveux, mais a été isolé au point de vue circulatoire.

Expérience XXIII.

On lie la taille à une grenouille, après avoir isolé ses nerfs lombaires qu'on respecte,

suivant le procédé de CL. BERNARD. L'injection de *solution aqueuse* est faite *au dessus* de la ligature, pour permettre l'absorption.

Les convulsions se déclarent : mais, pour une raison qui nous a échappé, le muscle gastro-cnémien étudié n'y a nullement participé pendant toute la durée de l'expérience. Celle-ci a été poussée jusqu'au début des *accidents médullaires*, dans la phase tétano-dépressive. Alors seulement on a vu la secousse prendre un peu plus d'amplitude et de lenteur, mais sans atteindre le type caractérisé par nos autres tracés.

Il y avait une cause d'erreur dans cette expérience, probablement une interruption dans la conduction nerveuse, du moins l'absence de convulsions spontanées semble-t-elle le prouver. La corrélation de ce fait et de l'absence ou de l'apparition tardive des modifications ordinaires lui laisse quelque intérêt : c'est pourquoi nous l'avons citée, estimant toutefois que sa place serait plus naturellement dans la première série (muscle isolé). Nous l'avons d'ailleurs répétée.

Expérience XXIV.

Même dispositif. Opération de CL. BERNARD. Après avoir enregistré la secousse normale, on injecte sous la peau d'une patte de devant, à 11 h. 35', une certaine quantité de solution aqueuse saturée.

A 11 h. 50', quelques frissonnements, mais pas encore de convulsions. La secousse a ses caractères normaux.

A 12 h., mouvements du train antérieur : presque rien dans le train postérieur. *Le*

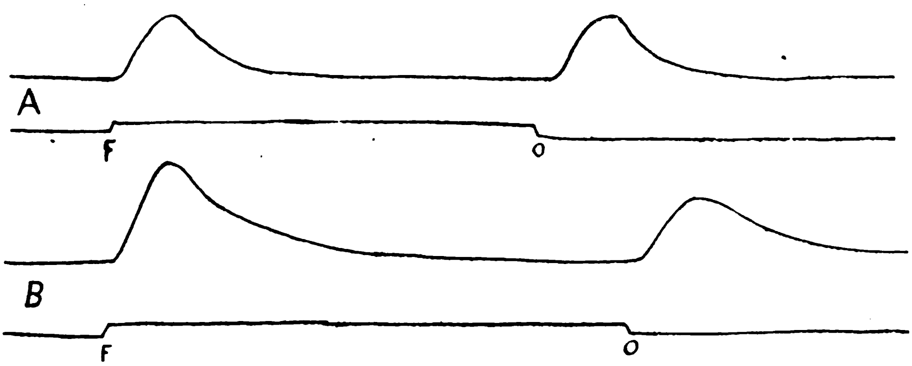


Fig. 2. — Modification de la secousse musculaire par la picrotoxine.

A — Secousses normales avant l'injection.

B — Secousses inscrites 30 minutes après l'injection de picrotoxine. — La grenouille a eu plusieurs accès convulsifs.

F — Courant de fermeture.

O — Courant d'ouverture.

muscle exploré n'a pas encore participé aux convulsions ; il semble que son amplitude et surtout *la longueur de sa phase d'énergie décroissante* commencent à s'accroître.

A partir de ce moment, les convulsions se généralisent dans tous les muscles et revêtent leur apparence typique ; pendant cette période (12 h. 5'), on voit manifestement

s'allonger la phase d'énergie décroissante. La phase ascendante est aussi brusque, ***sans temps perdu***, et **plus haute**, mais *seulement sous l'impulsion du courant d'ouverture*, différence qui n'existait pas à l'état normal, et qui peut plaider en faveur d'une ***augmentation d'excitabilité du système moteur***, alors que l'allongement de la phase décroissante n'exprime que *la fatigue du muscle* et va persistant et s'accentuant jusqu'à la fin. Dans la dernière partie de ce tracé, l'intensité du courant a été augmentée : d'où l'accroissement d'amplitude apparente.

d) Le muscle est en rapport avec les centres nerveux, mais en est séparé secondairement (circulation intacte).

Ayant constaté des modifications dans la contraction du muscle d'un animal picrotoxiné, en rapport avec ses centres moteurs, et désireux d'approfondir le rôle joué par la fibre musculaire et son appareil nerveux dans la genèse de ces modifications, nous avons cherché à savoir ce qu'il advenait d'elles dans le cas où l'on suspendrait secondairement la conduction nerveuse, respectée pendant la première partie de l'expérience.

Expérience XXV.

Nous privons une grenouille de son cerveau, en lui conservant son bulbe : puis nous installons le dispositif graphique et nous inscrivons sa secousse et son tétanisme normaux.

Injection hypodermique d'une solution aqueuse de picrotoxine.

Pendant la phase des convulsions, la contraction est notée. Elle présente des caractères très spéciaux : il n'y a pas de temps perdu appréciable : la phase d'*énergie croissante* est sensiblement *plus haute et plus durable* que normalement : mais elle est moins franche : elle *s'incurve, fléchit* et s'arrondit au sommet; la descente s'annonce, mais elle est retardée par un petit *renforcement* en bosse qui ébauche un plateau, auquel succède immédiatement la phase d'*énergie descendante*, qui peut arriver à une ***longueur double de normale;*** elle est régulière du reste; on dirait que le muscle se détend ***à regret;*** c'est un état de *faiblesse irritable*, qui tend au tétanisme.

On sectionne alors le nerf crural.

Les caractères anormaux *se conservent*, s'affaiblissent seulement légèrement : les contours sont plus mous ; la fatigue et l'épuisement l'emportent sur l'irritabilité.

A la période agonique, la même excitation ne donne plus le même résultat : elle peut même n'être pas transmise.

Expérience XXVI.

Une grenouille est fixée, sans aucune opération préalable que l'isolement du nerf crural et du tendon cnémien. On enrégistre la secousse normale, puis on fait une injection sous-cutanée de solution aqueuse.

10 minutes après, aucun accident ne s'est encore produit : *la secousse reste normale.*

La crise survient, et avec elle la modification caractéristique que nous connaissons, très accentuée : *l'amplitude est presque doublée*, et la phase *d'énergie décroissante presque triplée.*

On coupe alors le nerf.

Il se produit une atténuation, mais l'amplitude reste supérieure à la normale, et la

longueur de la période de descente reste en moyenne égale au double de ce qu'elle était avant toute modification.

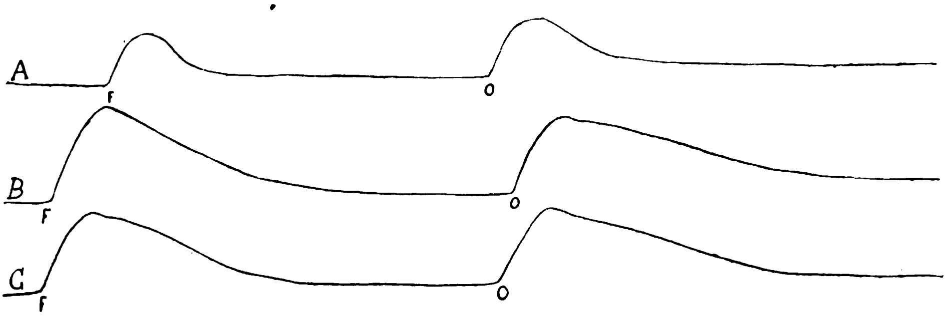


Fig. 3. — Modifications de la secousse musculaire chez la grenouille picrotoxinée.

A — Secousses normales.

B — 25 minutes après l'injection, la grenouille a eu plusieurs accès convulsifs. — Le nerf est intact.

C — Secousses inscrites après la section du nerf moteur.

F — Courant de fermeture.

O — Courant d'ouverture.

(Réduction 1/2.)

Expérience XXVII.

Même dispositif. Après l'injection de picrotoxine et l'apparition des premiers accidents, nous voyons notre phase ascendante s'allonger et s'infléchir, puis la phase descendante dessiner sa convexité en haut en doublant sa longueur exactement, comme dans l'expérience XXV.

Ces caractères se manifestent de nouveau, à peu de chose près, une fois le nerf coupé : l'ascension est peut-être plus brusque et le culmen plus accentué ; l'allongement se maintient.

Il est donc hors de doute, après ces expériences, que la modification musculaire, qui ne se produisait pas dans le muscle privé initialement de ses rapports nerveux, est au contraire capable de survivre à la section nerveuse, *après qu'elle s'est produite;* or, ceci n'a lieu qu'après l'apparition des phénomènes de l'intoxication. Dans l'expérience suivante, nous avons cherché à éclairer sa genèse, en ne laissant pas au muscle le temps de se charger d'influx nerveux modifié, c'est-à-dire en sectionnant son nerf dès l'apparition des accidents convulsifs.

Expérience XXVIII.

Une grenouille intacte reçoit une injection hypodermique de solution aqueuse de picrotoxine.

Après 10 minutes, les secousses ont un peu plus d'amplitude : le temps perdu ne change pas.

Après 15 minutes, quelques convulsions, encore peu accentuées, annoncent *le début*

des accidents : à ce moment on inscrit les secousses, et on remarque qu'elles ont plus d'amplitude ; de plus, au courant d'ouverture, elles offrent un léger allongement.

A ce moment, sans attendre la confirmation des crises, on coupe le nerf.

10 minutes après la section du nerf, temps pendant lequel les crises se sont généralisées et ont pris l'aspect typique, on constate que *le tracé musculaire garde le caractère qu'il avait au moment de la section du nerf.*

La modification a été prise sur le fait et *arrêtée par l'interruption nerveuse.*

Ce fait vient heureusement à l'appui des précédents pour nous montrer que la modification de la contraction musculaire, mise en évidence par nos tracés et décrite au cours des expériences, est *fonction directe de l'influx nerveux.*

Nous l'avons vue atteindre son maximum d'intensité quand le muscle reste en rapport avec ses centres nerveux et vasculaires. *L'isolement de ces derniers l'atténue,* en apportant une gêne mécanique à la fonction (Exp. XXIII et XXIV). *En l'absence de conduction nerveuse,* elle ne saurait se produire : mais après sa production, la suppression des conducteurs ne suffit pas à la

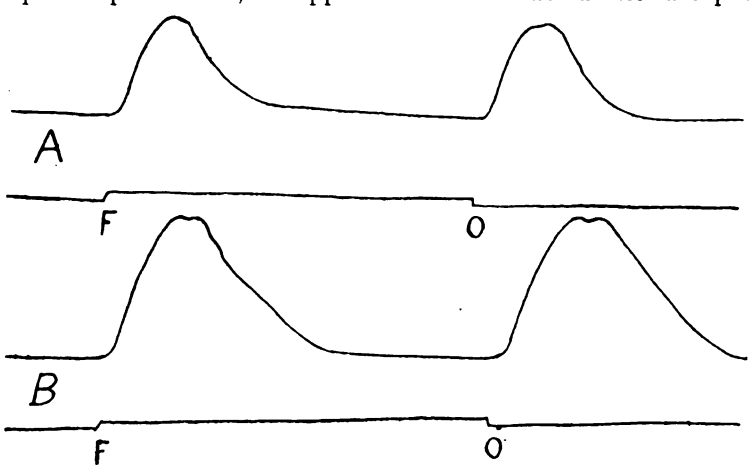


Fig. 4. — Secousses musculaires de la grenouille picrotoxinée.
A — Secousses normales.
B — 25 minutes après l'injection ; 10 minutes après la section du nerf.

faire disparaître. Ce phénomène curieux de survivance ne peut s'expliquer que par une sorte de chargement du muscle, d'accumulation d'énergie dans ses plaques motrices : nous avons vu, en effet, que cette accumulation exige un certain délai pour se produire, et qu'elle n'a lieu que pendant la période des accidents convulsifs, à l'exclusion de la période d'imprégnation.

Quant à la nature intime de la modification, l'examen des tracés y fait discerner la combinaison de deux éléments : *la fatigue* musculaire, traduite par *l'allongement de la phase d'énergie décroissante,* et l'hyperexcitabilité,

que montrent *l'accroissement de l'amplitude* et la tendance au tétanisme : ces éléments sont, suivant les cas, inégalement combinés. L'expression de *faiblesse irritable* du muscle, que nous avons employée tout à l'heure, peut, si on veut l'accepter, rendre convenablement notre pensée.

L'étude de la fibre musculaire lisse, celle même du grand sympathique, doivent être envisagées surtout au point de vue des actions vaso-motrices. Elles seront donc utilement préparées par les recherches du chapitre suivant, à la suite duquel nous les renvoyons.

VI. — Action sur la Respiration, le Cœur et la Circulation.

Les grandes fonctions sont trop étroitement solidaires pour qu'il soit avantageux de les envisager isolément dans leurs modifications, qui s'éclairent souvent réciproquement. Nous les présenterons donc ensemble, réservant seulement quelques recherches complémentaires sur le cœur et sur le rôle du sympathique dans les troubles vaso-moteurs, auxquelles il sera fait une place à part.

Les expériences qui suivent sont exclusivement basées sur la méthode graphique; nous ne croyons pas utile de présenter tous nos tracés : nous nous contenterons de donner la description de ceux qui risqueraient de faire double emploi.

Tous les auteurs ont signalé, dans l'intoxication picrotoxique, des phénomènes de *ralentissement,* au moins *initial*(1), du cœur et de la respiration, et s'accordent à attribuer ce phénomène à l'excitation des centres modérateurs du pneumogastrique (Vulpian, Planat). Planat a d'autre part beaucoup insisté sur une action vasculaire hyposthénisante; c'est là une question mixte, de par le rôle que peut y jouer le sympathique, et nous y reviendrons ultérieurement. Du reste, la meilleure discussion est celle des faits.

Expérience XXIX.

Un chien de petite taille est fixé sur la table, et l'on installe le dispositif expérimental. *La pression* est prise dans la carotide avec le manométrographe de Chauveau : le pouls est enregistré à l'aide du sphygmographe en doigt de gant. Quant à la respiration, elle est inscrite par le pneumographe direct. Les plumes inscriptrices sont établies sur la même ligne. Le temps est noté en secondes, au métronome. On inscrit d'abord le tracé normal, qui donne :

Respiration : 24 à la minute.
Pouls : 132 »
La pression est égale à 165 millim. de mercure.

---

(1) Jacobi : Loc. cit.

Une injection de 0,02 centigr. de picrotoxine, en solution hydro-alcoolique, est poussée dans la jugulaire ; pendant l'injection, aucune modification apparente. 25 secondes après, se produit de l'agitation ; le ralentissement de la respiration, qui devient saccadée et montre une *pause* expiratoire ; le ralentissement et le renforcement du cœur, qui descend à 104, annoncent la crise.

Celle-ci se déclare, au bout de 2 1/2 minutes, par une *crise tonique* d'une extrême intensité, accompagnée d'exophtalmie, sans perte de la sensibilité cornéenne. Elle se traduit à l'inscription par des *irrégularités cardiaques* considérables : *le pouls s'accélère à 192, la pression* oscille autour de 230 millim.

Au moment d'une crise excessivement violente, qui succède à la première sans interruption, le niveau manométrique atteint même *274 millim. La crise se termine par chute brusque de la pression*, avec *ralentissement passager du cœur.* Le tout ne dure pas, et, moins d' 1/2 minute après, la pression remonte et le pouls s'accélère. L'animal, constamment secoué par des mouvements cloniques d'une extrême violence, offre une *respiration très irrégulière.* Aux accès cloniques succède une nouvelle crise tétanique, qui, contrairement aux précédentes, s'accompagne d'une *chute de pression* atteignant le niveau très inférieur de 40 millim. : ceci est corrélatif d'un trouble du cœur, qui est en proie à des intermittences prolongées (une atteint 14 secondes) pouvant faire craindre une mort soudaine.

Après la crise, *le pouls est très lent et* **très affaibli** (15 puls. par minute). Le même phénomène de ralentissement et d'affaiblissement se présente périodiquement : dans l'intervalle, des phases d'accélération alternent avec les phases de ralentissement.

Pendant tout ce temps la respiration, généralement irrégulière, est remarquable par sa grande amplitude ; la pression oscille, au dessous du niveau normal, entre 84 et 138 millim. ; elle descend même, à un moment donné, à 28 millim., cette baisse correspondant à un arrêt du cœur.

Voulant nous rensigner sur l'origine de cette action de ralentissement cardiaque *nous sectionnons les deux pneumogastriques.*

Aussitôt les intermittences ont disparu et le cœur s'est accéléré, atteignant, 20 secondes après la section, *300 pulsations. La pression s'élève en même temps et oscille autour de 202 m.m.*

Ceci démontre bien que les accidents en question sont entièrement liés à l'action du poison sur le nerf vague, ce que, en vérité, nous savons déjà. Quant à la *solidarité entre le cœur et la pression*, nous verrons qu'elle *n'existe pas toujours.*

L'animal, observé encore quelque temps, a présenté de nouvelles crises cloniques qui, en effet, ont *relevé la pression sans influencer le cœur.* Quant à la respiration, elle est d'une *irrégularité* qui défie toute interprétation.

L'expérience a été continuée quelque temps encore (10 minutes) sans aucun changement appréciable. *La pression seule tombe progressivement.*

Une nouvelle injection de 0,01 cent'gr. exagère les crises sans modifier ni la pression ni le cœur. Au moment où l'on termine, on compte 270 pulsations : la pression = 126.

Cette expérience est imparfaite : elle manque de nuances, parce que la dose donnée d'emblée a été trop considérable. Nous allons la reprendre avec des doses moindres.

Expérience XXX.

Chien de petite taille, à longs poils. Même dispositif que précédemment. — (Temps en secondes.)

A l'état normal : Respiration : 12 à la minute.
Pouls : 108 » »
Pression : 185 m.m.

A 3 h. 2', on injecte dans la jugulaire *un centigramme* de picrotoxine; l'injection passe inaperçue sur le tracé, de même que les 4 min. 30 sec. qui la suivent. Les premiers effets s'annoncent par de l'agitation, une *respiration irrégulière et tremblotante*, et, par moments, de petites secousses brusques, fugaces, très visibles au tracé respiratoire. En même temps les *pulsations carotidiennes se ralentissent et prennent de l'amplitude :* on en compte *seulement 66. La pression ne varie pas*, malgré les changements du rythme cardiaque : les maxima ont seulement un peu baissé et oscillent autour de 143.

5 minutes après la fin de l'injection, survient une grande crise tétanique, qui dure 40 secondes environ, et s'accompagne d'une *hypertension artérielle* qui *atteint 246*. Pendant la crise, le cœur s'accélère, mais pour *se ralentir ensuite* progressivement : la *respiration se ralentit aussi et prend une grande amplitude :* la pression a baissé et, 1 minute après, on constate :

Respiration : 18, *ample et profonde.*
Pouls : 78, à impulsion forte, fréquemment *bigéminé.*
Pression : 165 mm.

Une crise nouvelle, qui accélère le cœur, élève la pression, et amène des irrégularités respiratoires, est suivie, comme la précédente, de *ralentissement* du pouls, moins prononcé cependant. Les accès se succèdent presque sans interruption; entre eux, clonisme violent, à prédominance extensive. Après un arrêt de 9 minutes, on constate que le *ralentissement est moindre* qu'au début; le cœur tend à *s'accélérer et à s'affaiblir*. Dans une période de repos, on compte *150 pulsations*, sans élévation de la pression.

A 3 h. 25', les *pneumogastriques sont liés, puis* **sectionnés,** *à droite d'abord, à gauche ensuite* (3 h. 30'). Comme résultat immédiat, on a l'élévation du pouls *à 300*, sans que la pression se modifie.

3 minutes après la section, l'hypotension se manifeste et atteint *102*, tandis que *le pouls est à 312*.

On procède alors, à l'aide de *courants induits* de plus en plus forts, à l'excitation du *bout périphérique* du *vague droit* (qui contient ordinairement le plus de fibres cardiaques) : 2 fois, on n'obtient rien; la 3e fois, avec un *courant très fort*, on produit un peu de ralentissement du cœur, et une chute modérée de la pression.

Avec un courant de cette intensité, *si le pneumogastrique eût été normal, le cœur se fut arrêté :* il est seulement ralenti de moitié, ce que l'excitation du sympathique ne suffirait pas à expliquer, les influences modératrices étant toujours prépondérantes.

Il faut donc admettre une atteinte portée aux *terminaisons motrices* intra-cardiaques, à la fin de l'intoxication.

L'excitation du bout périphérique du vague gauche ne donne rien; celle du bout central accélère la respiration et en trouble le rythme.

En dernier lieu, une excitation *très forte* du vague droit produit de nouveau un certain ralentissement du cœur.

La pression, qui normalement s'élève après la section des vagues, n'a cessé, au contraire, de s'abaisser, indice certain d'une paralysie progressive des vaso-moteurs. Elle atteint à la fin *51 mm*.

Il n'y a pas eu de vomissements au cours de cette expérience, ce qui est du reste constant avec les doses fortes.

A 4 h. 45′, en terminant l'expérience, nous nous sommes assurés de l'état de l'intestin. Celui-ci est souple, flasque, relâché, très congestionné, et animé d'un péristaltisme très faible. *Une excitation induite, portée sur sa paroi,* ne donne aucune réaction, si elle n'est très forte.

La fibre lisse semble paralysée, et cette paralysie *finale* contraste avec le *réveil du péristaltisme* qui est constant au début.

L'autopsie nous a montré un intestin rétracté et flasque : les poumons sont atelectasiés, avec, du côté déclive, quelques points de congestion hypostatique. Les viscères sont plutôt *exsangues*. Dans la trachée, sécrétions muqueuses d'abondance anormale.

Expérience XXXI.

Chien bouledogue de petite taille. — Même dispositif. A l'état normal on relève :

Respiration :	12 à la minute.
Pulsations :	114 » »
Pression :	143 m.m.

A 3 h. 16′, injection de 1/2 centigr. de picrotoxine dans la jugulaire. Aucune modification immédiate.

Après 2′ 40″, l'animal urine et fait des excréments. La respiration devient irrégulière et se ralentit ; il en est de même du cœur.

3 minutes après l'injection, on a :

Respiration :	5, très irrégulière.
Pulsations :	96.
Pression :	177.

Arrêt de 2 minutes, à cause d'une coagulation vasculaire.

Après 8 minutes, se produit la première convulsion ; elle s'accompagne d'une légère *accélération du cœur,* avec *hypertension.*

Après la crise, le pouls se renforce et *se ralentit.* De son côté, la respiration devient *très ample et très profonde,* pour suppléer évidemment à l'insuffisance d'hématose qui résulte du commencement d'asphyxie produit par la crise.

A 3 h. 37′, section *du vague gauche, dont on excite le bout central.* Le cœur se ralentit, et offre quelques intermittences, comme d'habitude.

Le tracé est suspendu à 3 h. 40′, pour vice d'expérimentation.

On constate néanmoins ensuite qu'à la main, l'excitation du bout périphérique du vague gauche semble suspendre le cœur, tandis que celle du bout central du même nerf le ralentit.

A 3 h. 55′, on injecte 1 centigramme de picrotoxine. Les crises sont dès lors subintrantes. Pas de vomissements.

Le cœur est plutôt lent.

La section du nerf moteur d'une membre postérieur fait tomber en flaccidité les muscles de ce membre. L'excitation du bout périphérique réveille seule leurs contractions.

L'animal succombe à 4 h. 40′.

Expérience XXXII.

Chien de berger, très vigoureux, du poids de 12,700 gr. Dispositif semblable aux cas précédents.

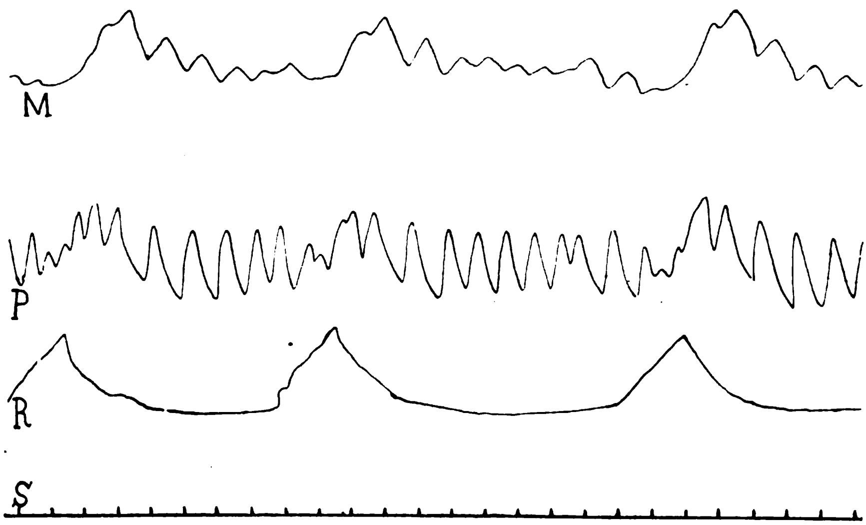


Fig. 5. — Modifications circulatoires et respiratoires produites par la picrotoxine. Tracé normal pris avant l'injection du poison.

M — Pression artérielle.

P — Tracé sphygmographique.

R — Respiration.

S — Secondes. — Zéro pour la pression.

(Réduction 1/4.)

A l'état normal, on trouve :

Pression moyenne :	170 mm.
Pouls carotidien :	96 à la minute.
Respiration :	12 » »

A 9 h. 43′, l'animal reçoit 1/3 de c.c. de solution *alcoolique de picrotoxine* à 1/2 %, dans la jugulaire. Il ne se produit rien d'apparent.

9 h. 49′ : Aucun changement ; nouvelle injection d'un tiers de c.c.

9 h. 50′ : Défécation.

9 h. 52′ : L'animal est inquiet, agité. Le pouls, plus irrégulier, et, par instants, bigéminé, est tombé à 60. La pression est à 166. D'une façon générale, il semble en effet que l'action sur le sympathique soit relativement *plus tardive* que l'action bulbaire sur les origines du vague.

Il se produit des secousses brusques, qui se rapprochent et, en moins de 2 minutes, se transforment *en une agitation clonique intense*.

A 9 h. 55′, nouvelle injection, qui porte la dose totale à 1 c.c. On est en pleine crise clonique avec tremblements, secousses ininterrompues. Le pouls est très irrégulier, accéléré. La pression a, par moments, de grandes oscillations, et atteint 236. Ces accès cloniques aboutissent sans interruption à une *grande crise tétanique* avec hypertension

(288 mm.), qui se termine par une chute brusque de la pression, et un ralentissement du cœur, *fugaces*. Mais, une demi minute après, à l'occasion d'efforts de vomissement, la pression retombe encore. L'agitation clonique persiste ensuite, accompagnée d'état nauséeux, avec des phases de tétanisme ayant les mêmes caractères.

Dans un intervalle entre de grands accès, à 10 h. 4', on observe des *respirations amples, profondes*, gênées fréquemment par de brusques secousses, très visibles sur le tracé. On compte alors 30 respirations et *84 pulsations*; l'amplitude de ces dernières, par rapport

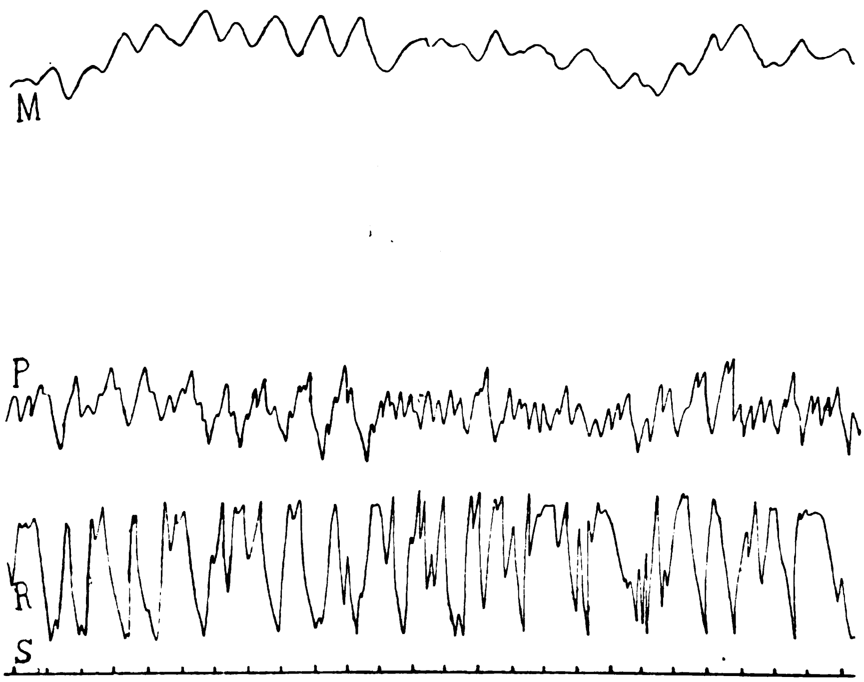


Fig. 6. — Après une injection veineuse de 0,005 gr. de picrotoxine. — Phase d'hypertension et d'agitation convulsive.

M. P. R. S. comme ci-devant. (Réduction 1/4.)

à l'état normal, est presque doublée. Le pouls est souvent bi- et tri-géminé; la pression oscille autour de 166.

Après de nouveaux accès de tétanisme, on observe de nouveau les mêmes phases de ralentissement et de renforcement du pouls, avec respiration ample et profonde.

(Nous arrêtons là, pour le moment, la description de cette expérience, dont la continuation a donné matière à des recherches d'un autre ordre, et sera reprise à propos des antagonismes physiologiques.)

Des expériences précédentes, se peuvent dégager déjà quelques conclusions, applicables du moins à l'animal en expérience, au chien.

1° Les doses faibles de picrotoxine n'influencent pas sensiblement les

grandes fonctions; les doses fortes n'agissent qu'avec une *lenteur d'imprégnation* remarquable.

2° A dose suffisante, il se produit initialement, de manière assez brusque, un *ralentissement du cœur,* qui se renforce, remplacé tardivement par une accélération progressive, coïncidant avec un affaiblissement, également progressif, de la force des contractions.

Cette action est due à l'excitation des centres modérateurs du pneumogastrique; en effet la section de ce nerf, dans la phase tardive, n'apporte aucune modification et l'excitation de son bout périphérique reste inef-

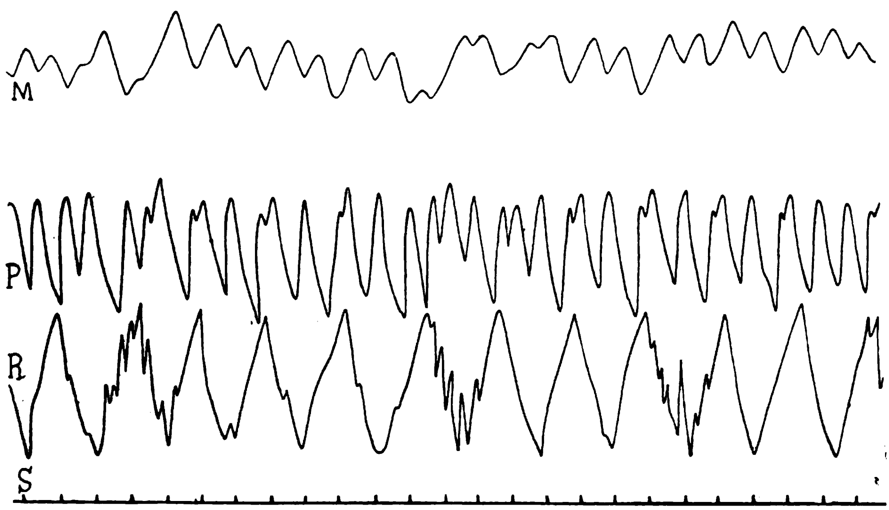


Fig. 7. — Sept minutes après l'injection de picrotoxine. — Le chien est plus calme; les impulsions sphygmographiques sont notablement renforcées.

ficace, alors que, dans la phase initiale, la même section occasionne l'accélération, comme cela a lieu physiologiquement, preuve évidente qu'à l'excitation primitive du vague succède une déchéance paralytique secondaire de ses terminaisons intracardiaques. Il y a là un phénomène d'accumulation d'influx nerveux sur les terminaisons motrices, comparable peut-être à ce que nous avons observé dans l'étude des muscles volontaires. A la période tardive, on constate une tendance du cœur à des rythmes géminés variés;

3° Le rythme respiratoire est troublé par les phénomènes convulsifs, et ses perturbations sont en rapport avec ces phénomènes. Très irrégulier ou nul pendant les crises, il augmente ensuite d'ampleur et de profondeur dans les intervalles, et se ralentit par conséquent, le tout en vertu de la loi de compensation qui règle l'hématose;

4° La pression est modifiée plus tardivement que le cœur. Sans

contester la solidarité relative de ces facteurs, on peut déjà remarquer qu'ils évoluent, dans l'intoxication picrotoxique, avec une certaine *indépendance réciproque,* qui trahit d'autres interventions.

Sans correspondance régulière entre les accidents, on voit la pression subir des élévations paroxystiques dans la période d'état, puis s'abaisser *tardivement,* troubles dont nous rechercherons ailleurs le sens, mais qui pourraient être schématisés facilement, en représentant parallèlement les évolutions de l'excitation du pneumogastrigue et de l'excitation vasomotrice par des courbes élevées sur une normale horizontale.

Nous n'y insisterons pas pour le moment, et porterons notre attention sur les influences cardiaques.

Pour tâcher de les isoler, et pour étendre nos observations sur un animal d'espèce différente du chien, seul en cause jusqu'à présent, nous avons pris un tracé cardiographique sur le cheval.

Expérience XXXIII.

Sur un *cheval très maigre* (310 kilogr.) et âgé, mais résistant, on pratique, aussi bas que possible, une ouverture à la jugulaire droite, l'animal étant debout, et on introduit, avec les précautions habituelles, la *sonde cardiographique du cœur droit.* (Temps noté en 1/2 secondes.)

On inscrit de cette façon *le tracé de l'oreillette* et celui *du ventricule.* L'opération a lieu sans incident.

On enregistre d abord un tracé normal, qui montre un cœur plutôt faible, et des contractions ventriculaires d'énergie inférieure à la normale. L'oreillette inscrit un tracé bien classique, à part ce fait que le cœur est sensiblement accéléré (78 par minute).

A 5 h. 21', injection dans la jugulaire gauche de 6 c.c. de notre solution hydro-alcoolique à 1/2 °/o.

Les résultats sont nuls. A 5 h. 44' et 5 h. 52', on pratique deux nouvelles injections de même quantité.

Aussitôt après, les symptômes débutent par des secousses qui restent localisées à la tête et à l'encolure, en même temps qu'il se produit de la *salivation* et *manifestement de la sudation.* Ces phénomènes restent longtemps localisés : l'imprégnation est fort lente. Le cœur, aussitôt après l'injection, n'a aucune modification cardiaque (78 puls.).

A 5 h. 56', apparaît un renforcement appréciable des contractions ventriculaires, qui s'accélèrent et atteignent 90 : les accidents de l'oreillette sont aussi plus accusés.

A 6 h., le tout s'accentue. Il y a 108 pulsations, et les claquements auriculo-ventriculaires ne manquent plus sur le tracé, alors qu'ils étaient peu distincts au début.

L'animal a du grincement des mâchoires, des incertitudes de la station, mais ce n'est que tardivement que surviennent les crises généralisées : les muscles des oreilles sont animés de secousses répétées, l'animal gratte la terre du pied. Peu à peu le tableau devient caractéristique et tout-à-fait analogue à l'intoxication du chien, à cette différence que les membres sont plus tardivement atteints : on les voit néanmoins être pris de tétanisme, puis de clonisme.

A 6 h. 15', malgré ces phénomènes, l'état fonctionnel du cœur restant le même, on songe à augmenter la dose : *Les accidents généraux sont intenses, et contrastent avec l'impassibilité du cœur.*

On couche alors le cheval, et, à 6 h. 22', on lui injecte 10 c.c. de la solution picrotoxique, dans la jugulaire.

A 6 h. 27', les contractions cardiaques sont régulièrement renforcées, brusques, saccadées, et impriment à la plume un mouvement énergique et tumultueux. Les contractions auriculaires sont également beaucoup plus énergiques.

A 6 h. 30', le cœur offre 144 pulsations.

En présence de cette *accélération considérable, seul phénomène apparent depuis le début*, et en désaccord avec ce que nous avions vu constamment jusque là, nous avons songé à la *paralysie* possible, *initiale, des terminaisons modératrices intracardiaques*, et, pour nous en assurer, nous avons porté des excitations induites sur le vague droit intact, qui contient le plus de fibres cardiaques. Un *courant faible* ne donne rien ou des actions respiratoires, dues à la continuité du nerf.

A 6 h. 32', les contractions, tumultueuses, aussi bien du côté de l'oreillette que du côté du ventricule, sont au nombre de 180. Deux excitations, avec des *courants de plus en plus forts*, ne donnent *aucun résultat*.

A 6 h. 40', après ligature et *section du vague gauche*, son *excitation* ne donne *aucun résultat*.

A 6 h. 45', même opération sur le vague droit, sans plus de succès. Les courbes du cœur sont seulement très accidentées, résultat des efforts respiratoires que fait l'animal, par suite de la vagotomie double. L'asphyxie étant imminente, on pratique la trachéotomie : les crises continuent.

3 minutes après la section du vague droit, on compte **186 pulsations**.

La vagotomie double n'a donc en rien modifié le rythme du cœur, non plus que l'excitation des bouts nerveux périphériques.

L'animal est sacrifié.

En dépit de son apparence paradoxale, ce fait est donc confirmatif. Il nous montre que, sur le cheval, la picrotoxine ne produit qu'un renforcement léger de l'énergie du cœur, et *paralyse d'emblée les centres modérateurs intracardiaques,* de sorte que *les effets d'accélération restent seuls apparents*.

Par comparaison au chien, ceci n'a rien de surprenant. D'autres médicaments, à électivités secondes semblables, se comportent de la même façon chez les solipèdes. La morphine, par exemple, qui ralentit le cœur du chien, ne produit ordinairement chez le cheval que l'accélération, parce que, chez cet animal, elle paralyse rapidement le système modérateur périphérique du cœur, qu'elle excite au contraire chez le chien.

VII. — ACTION SUR LE SYSTÈME DU GRAND SYMPATHIQUE ET LES MUSCLES DE LA VIE VÉGÉTATIVE.

Nous voulons rapprocher des faits précédents une expérience qui les complète et les éclaire, en en réservant partiellement toutefois, si on le veut bien, l'interprétation, jusqu'à l'exposé d'essais du même ordre pratiqués avec la teinture de coque, et d'ailleurs identiques quant aux résultats.

Il s'agit de déterminer l'action de la picrotoxine sur le système sympathique isolé, dans la mesure du possible, des influences étrangères.

On a parlé, en effet, de paralysie vaso-motrice : d'autre part, les effets d'hypertension que nous avons observés au cours de l'intoxication picrotoxique, pouvaient souffrir des interprétations basées sur les influences cardiaques et surtout sur l'action des convulsions des muscles volontaires, capables de chasser le sang dans les réseaux intramusculaires, et d'élever ainsi le niveau manométrique.

Pour éclaircir ce point, nous avons eu recours à la *curarisation*, qui nous a permis de suivre les effets de la picrotoxine sur les fibres lisses pendant l'inertie complète du système strié, et de supprimer ainsi la principale cause d'erreur.

Expérience XXXIV (1).

Un chien de 16 kilogr. est curarisé très fortement par injection dans la patte, puis ligature secondaire destinée à empêcher une absorption excessive, après les effets obtenus. Puis on le fixe sur la table, et on dispose les tracés de *pression et de pouls*. (Temps en 1/2 seconde.) Respiration artificielle.

Avant l'injection, la pression = 152, et offre des oscillations ascensionnelles périodiques, très régulières, se produisant de 10 en 10 secondes, en moyenne. Pouls à 162.

A 5 h. 45', on pratique une injection intraveineuse de 1/3 de c.c. d'une solution de picrotoxine à 1/2 %, solution purement alcoolique, pour être comparable à la teinture de coque.

Il ne se produit rien, ni pendant l'injection, ni pendant les 5 minutes qui suivent.

A 5 h. 55', il se produit *des défécations répétées* : le péristaltisme est donc certain, car les muscles de la paroi ne sont pas en cause.

Comme rien ne change dans le tracé, on fait, à 5 h. 55' et à 5 h. 57', 2 nouvelles injections de 1/3 c.c., ce qui porte à 1 c.c. la dose totale reçue.

A ce moment, on constate que le *pouls est monté à 198*, tout en restant faible : par contre, *la pression est un peu tombée*, et oscille autour du niveau moyen de 138. Elle n'a plus les grandes oscillations du début, mais offre, d'une façon très apparente, les oscillations de TRAUBE.

Ces effets peuvent être attribués au curare.

(1) Les figures 8, 9, 10, 11 et 12 sont reportées à la fin du mémoire.

A 6 h., un fragment de tracé montre que la pression n'a pas changé : le pouls s'est renforcé et ralenti. (150 puls.)

A 6 h. 2', même état. Injection de 2/3 c.c.

A 6 h. 5', *sans que le pouls change* (152 p.), *la pression s'élève manifestement et atteint un niveau moyen de 188.*

A 6 h. 7', injection de 1/3 c.c. L'animal a donc reçu 0,01 gr. de picrotoxine (fig. 9). Il ne se produit aucun changement immédiat : mais, après 2 1/2 minutes, la pression est régulière à 184, sans oscillations. Le pouls à 132.

Brusquement, et presque sans transition, on assiste, à 6 h. 10', à un *ralentissement énorme des pulsations, qui en outre prennent une amplitude double : on n'en compte plus que 30* (il y a des intermittences) (fig. 10).

Mais bientôt elles acquièrent un rythme uniforme de *42 puls.* Les impulsions cardiaques, à en juger par la courbe manométrique, semblent avoir une très grande énergie. *Cependant la pression a plutôt baissé (136 mm.).*

Cet état persiste, avec des fluctuations, jusqu'à 6 h. 18'. Alors, pour tâcher d'accuser les effets vasculaires, on injecte *un centimètre cube*. Le cœur commence à s'*accélérer et à fléchir :* le pouls est à 114, bigéminé.

A 6 h. 22', le pouls est très irrégulier, bi- et trigéminé (fig. 11) : la pression a, par moments, des élévations spasmodiques brusques, coïncidant avec des accélérations cardiaques.

A 6 h. 26', le cœur est très accéléré : pouls *à 216*. La pression se maintient autour de 224 mm.

A 6 h. 30, *la pression est très élevée :* elle oscille autour de 248, atteignant parfois 266 mm. — Le pouls bat à raison de 246 (fig. 12).

Il est regrettable que, dans cette expérience, le chien ait été un peu trop fortement curarisé : quoiqu'il en soit, si l'on veut bien se rappeler le grossier schéma que nous indiquions tout à l'heure, elle nous autorise à en confirmer l'exactitude, et à en ébaücher l'interprétation.

La picrotoxine agit sur le système sympathique comme sur celui de la vie de relation, mais *plus tardivement*. Elle l'excite d'abord et le fait passer par une série de phases convulsives, qui souvent coïncident avec les convulsions générales, mais peuvent aussi en rester indépendantes : ces phases convulsives se traduisent par le péristaltisme intestinal du début, par les contractions vésicales vues dans nombre d'expériences, et surtout par de *véritables accès de vaso-constriction*.

Cette phase est plus longue et plus soutenue que la phase correspondante de la vie de relation : mais, comme elle, elle aboutit à un état tardif d'asthénie paralytique, état de mauvais augure, pré-agonique, ou que la mort peut prévenir. Alors l'intestin, flasque et congestionné, ne réagit plus à l'excitation électrique (Exp. XXX) et l'on assiste à la déchéance progressive des vaso-constricteurs.

Ici ou là, c'est toujours le même poison moteur qui produit les mêmes accidents.

VIII. — ACTION SUR LES SÉCRÉTIONS GLANDULAIRES.

On signale dans toutes les descriptions de l'empoisonnement picrotoxique l'hypersécrétion salivaire, caractérisée par l'émission d'une bave abondante et spumeuse. VULPIAN mentionne le larmoiement. La diarrhée et les mictions se produisent presque constamment, à moins cependant que la dose ne soit foudroyante et introduite par la voie veineuse.

D'autre part, on a recommandé la teinture de coque à titre d'anhydrotique. HENRY et MURREL en 1882, SÉNATOR en 1886, prétendent avoir amélioré, à l'aide de cette médication, les sueurs nocturnes des phthisiques.

Indépendamment de la légitimité de ces applications, il y avait un intérêt physiologique de premier ordre à établir, à côté de la réalité de ce phénomène, sa nature, à savoir si l'influence sécrétoire attribuée à la picrotoxine était *centrale* (comme son influence nerveuse) ou périphérique, et si elle était capable de s'exercer sur la glande isolée de ses centres nerveux, ainsi que cela s'observe avec la pilocarpine.

Nous avons dans ce but institué les expériences suivantes :

Expérience XXXV.

Un chien de taille moyenne étant fixé sur le dos, on le soumet, sans anesthésie, à l'opération préalable suivante :

Les deux glandes sous-maxillaires sont découvertes, et la corde du tympan et le canal de Wharton isolés successivement pour chacune. L'hémostase faite, une canule de faible calibre, armée d'un tube de caoutchouc, est introduite de chaque côté dans le canal de Wharton incisé, et maintenue par un fil. L'animal paraît sensible et a vivement réagi. Les tubes aboutissent de chaque côté à un verre à expérience, dans lequel on voit s'écouler en assez grande abondance la salive sous-maxillaire, limpide et filante, et en quantité sensiblement égale des deux côtés. Les glandes sont turgides et dures au toucher.

Le côté droit étant laissé en l'état, la corde du tympan est sectionnée à gauche. Le flux salivaire cesse aussitôt : mais l'excitateur d'un appareil d'induction, porté sur le bout périphérique du nerf isolé, le fait réapparaître momentanément, à volonté. Du côté droit, aucune modification ne s'est produite.

L'animal reçoit alors *dans une jugulaire*, en plusieurs fois, 3 à 5 c.c. de *solution aqueuse saturée* de picrotoxine. Ses cris cessent, et ses réactions semblent atténuées; néanmoins, à part un peu d'évacuation diarrhéique, aucun phénomène typique ne se produit; 20 c.c. de la même solution sont alors injectés dans le tissu cellulaire, sous la peau du ventre.

Bientôt on voit survenir de l'agitation, des aboiements. L'animal écume et se défend vivement. Enfin, après environ une demi-heure, de brusques décharges, à caractère tétanique, l'immobilisent en raideur extensive (opisthotonos), tandis que de nouvelles évacuations alvines ont lieu. Ces secousses à *prépondérance clonique* et à *intermèdes tétaniques*, sont extrêmement violentes, et les crises, d'abord espacées, deviennent de plus en plus subintrantes. La respiration est entrecoupée et s'effectue fort mal : *la sécrétion*

salivaire persiste dans ses proportions normales, à droite. A gauche, le verre, dont le fond a été desséché, ne reçoit aucun liquide, et c'est à peine si les secousses convulsives font suinter une infime quantité de salive visqueuse, qui traduit une expression, mais non une sécrétion.

Aucun obstacle n'existe pourtant, car l'excitation électrique du bout nerveux, effectuée souvent dans le cours de l'expérience et jusqu'à la fin, amène toujours la sécrétion salivaire comme au début. La glande reste turgide à gauche.

L'action est donc exclusivement centrale.

Les convulsions, cloniques et subintrantes, de plus en plus violentes, presque sans intervalle de repos, perdent de leur force après une heure, et font place à des secousses inégales, irrégulières, faibles, qui se poursuivent durant la phase agonique, jusqu'à la mort. Seulement, dans cette dernière période, s'est produite une *recrudescence de la sécrétion salivaire*, qui est devenue de nouveau très abondante à droite : quelques gouttes ont même pu sourdre du canal excréteur du côté gauche, ceci limité toutefois à la phase agonique, et susceptible vraisemblablement d'une interprétation différente de l'action propre de la picrotoxine sur les extrémités nerveuses glandulaires. Cette salive avait les caractères de la salive dite sympathique.

Enfin la respiration, de plus en plus irrégulière, a cessé, et l'animal a succombé deux heures environ après l'administration des premières doses du poison. Les dernières évacuations contenaient des mucosités sanguinolentes, et la température, prise à la fin, atteignait 44°5 C.

Expérience XXXVI.

Un gros chien, noir et blanc, subit la même opération préliminaire que le précédent. La corde du tympan, sectionnée à gauche, est conservée à droite. L'animal, bien que non anesthésié, est calme et ne se défend pas.

A 4 h., l'animal reçoit, *en injection sous-cutanée*, 0,12 gr. de picrotoxine, en *solution hydro-alcoolique* au 1/200e.

A 4 h. 10′, mouvements de défense. Légère sécrétion à droite, qui s'accentue ensuite dans la production des mêmes mouvements, et reste abondante, tout en se manifestant légèrement à gauche.

A 4 h. 35′, pas d'accidents typiques. Injection *intraveineuse* de 0,04 gr. Immédiatement après se produit le premier accès convulsif, accompagné de diarrhée et de mictions. Prédominance de raideur extensive.

La sécrétion persiste à droite, *plutôt diminuée;* à gauche elle est à peu près nulle.

A 4 h. 50′, le cœur est lent et irrégulier, la sécrétion est *insignifiante des deux côtés*. Mort après une phase de clonisme peu accentué.

Ces deux expériences concordent à nous montrer une action sécrétoire très modérée, et en tous cas d'origine toujours nettement centrale. Chez le dernier sujet, pris dans une période où elle ne se produisait pas normalement, elle n'avait pas lieu en dehors des excitations électriques ou gustatives. Au cours des convulsions, elle s'est manifestée légèrement, pour cesser avant la fin, et elle n'était accentuée qu'à droite.

Restent à étudier les troubles fonctionnels des glandes sudoripares;

ici l'expérience doit être faite à deux points de vue : celui des effets sudoraux dans l'intoxication générale, et celui des applications locales externes.

Pour élucider le premier point, nous avons dû avoir recours à des sujets capables de réactions sudorales ; le chien ne pouvant être utilisé, nous nous sommes adressés au cheval et à l'âne, ce qui nous a permis en même temps d'observer les effets généraux de la picrotoxine sur ces animaux.

Expérience XXXVII.

Un cheval, pesant 293 kilogr., reçoit en injection intraveineuse 24 c.c. de la solution picrotoxique à 1/2 0/0, à 12 h. 57'.

Presque immédiatement, on remarque des contractions dans les lèvres, qui se continuent sans interruption, jusqu'à l'apparition des crises générales.

A 1 h. 3', la salive commence à sortir de la bouche : jusqu'ici l'animal n'a eu que des mouvements de défense.

A 1 h. 5', les crises apparaissent, elles débutent par l'encolure et la tête. A 1 h. 8' elles se propagent aux membres et deviennent plus intenses : une minute après, l'animal se débat et pousse un hennissement, et à 1 h. 10', le *tétanisme est général :* l'œil est convulsé en haut et la conjonctive injectée.

Après le tétanisme, qui se prolonge assez notablement, reviennent les *crises cloniques*· celles-ci sont en pleine activité lorsque, à 1 h. 13', on pratique la saignée.

Après la mort, on constate que *la croupe et les reins sont humides de sueur ;* mais ce phénomène est *modéré* et ne s'est pas généralisé.

Expérience XXXVIII.

Un âne, très vigoureux, chatouilleux, pesant 203 kilogr., reçoit *dans la jugulaire un centigramme de picrotoxine.* Aucun effet. Un nouveau centigramme, après 5 minutes, ne donne rien. Encore 5 minutes et 0,02 centigr. : rien ; 8 minutes et 0,025 milligr. : pas de résultat.

Enfin, après 6 nouvelles minutes, on introduit en une fois, dans la veine, 0,05 centigr. de picrotoxine, ce qui porte la dose totale à 0,115.

Deux minutes se passent, après lesquelles le sujet a une forte secousse. Le facies paraît grippé : il est hyperexcitable, mais ne se défend plus quand on l'approche. Les mouvements sont raides : menacé de perdre l'équilibre, l'animal écarte fortement les 4 membres et se raidit : il tire sur la longe et a des tendances à tomber en arrière.

Pas de salivation apparente.

Brusquement, une secousse violente tend tous les muscles du sujet, qui tombe à terre, malgré les efforts qu'il fait manifestement pour rester debout.

Un *accès tétanique* survient, terminé par des secousses *cloniques.*

La base des oreilles est chaude, *mouillée par la sueur* : il en est de même au niveau des plis articulaires, de la croupe, du grasset.

Peu de salivation.

Le sujet est sacrifié.

Il n'y a rien d'assez net au point de vue sudoral, dans ces deux cas, pour qu'on puisse affirmer une action bien définie, dans un sens ou dans l'autre. Un animal, soumis pour une cause quelconque aux mêmes efforts musculaires, mouillerait vraisemblablement autant; peut-être cependant moins (1)? La salivation a été aussi bien modérée dans le second cas : elle est certainement plus accusée chez les chiens.

Mais, à un autre point de vue, ces expériences sont intéressantes, en ce qu'elles nous confirment une fois de plus l'électivité exclusive de la picrotoxine. Aucun symptôme ne précède les accidents bulbaires, et, dès qu'ils se montrent, ils sont graves.

Les faibles doses restent indifférentes, et nous avons pu nous en assurer encore une autre fois sur un cheval qui, ayant reçu sous la peau une dose de 0,02 gr., n'a manifesté absolument aucun trouble. S'il existait une véritable action sécrétoire, nous la verrions apparaître certainement aux doses modérées, ce qui n'a pas lieu.

Enfin pour trancher la question d'une influence locale possible sur les glandes sudoripares, nous avons eu recours au procédé décrit par AUBERT sous le nom de cataphorèse (2). Nous nous sommes livrés à deux expériences pratiquées, l'une sur un ami complaisant, l'autre sur nous-même, à l'aide de la solution concentrée aqueuse de picrotoxine.

Une électrode positive large, revêtue de coton imbibé de la solution médicamenteuse, est appliquée sur l'avant bras, du côté de la flexion, la main est plongée dans un bain où aboutit l'électrode négative. On établit alors un *courant continu* d'une intensité moyenne de 15 milliampères, pendant une durée de 5 minutes. Au bout de ce temps, l'avant bras est séché et l'on y maintient, exactement appliquée, pendant 5 minutes encore, une feuille de papier blanc. La feuille est plongée ensuite dans une solution aqueuse de nitrate d'argent à 1/500 et exposée à la lumière. En cas d'action sudorale positive, sur la région de pénétration du médicament, les orifices glandulaires humectés de sueur sont marqués de points bruns de chlorure d'argent : en cas de réaction négative, la région soumise à l'influence médicamenteuse tranche par sa blancheur sur les régions voisines, où s'est photographiée la sueur normale.

Or, ni l'une ni l'autre de nos expériences ne nous ont donné de résultat appréciable dans un sens ou dans l'autre.

(1) Le cheval de notre Exp. XXXIII a donné un résultat positif beaucoup plus manifeste : chez ce sujet, on a pu affirmer une action sudorale primitive très nette.

(2) AUBERT : Lyon Médical, 1892.

L'on peut donc considérer la picrotoxine comme dénuée d'action sécrétoire externe pouvant s'exercer sur les glandes sudoripares de la peau.

IX. — La Picrotoxine et les Poissons.

L'emploi fait de la coque pour la pèche nous laissait présumer quelques particularités dans l'action exercée sur le poisson par cette substance ou par son principe actif.

Parmi les expériences que nous avons faites, nous choisirons pour les rapporter celles seulement qui présentent quelque intérêt : on voudra donc bien les considérer, non comme des essais isolés, mais comme des *types* de phénomènes assez répétés, et constants.

Expérience XXXIX.

Dans un aquarium, qui contient 3 poissons de rivière, pesant environ 150 gr. chacun, on verse une quantité notable de *solution aqueuse concentrée* de picrotoxine.

Après *35 minutes*, on voit chez les poissons se manifester de l'agitation : ils tournent avec rapidité, en se butant aux parois, et viennent souvent émerger à la surface. Ces manifestations s'exagèrent même au point que ces animaux sautent hors de l'aquarium. Les mouvements de la queue sont surtout très violents : si on les prend, on les sent se raidir en tétanisme, les nageoires largement étalées et rigides. On les replonge dans l'eau et la crise cesse : mais, peu à peu, ils perdent l'équilibre et nagent sur le flanc, puis ils viennent à la surface et y restent, avec quelques convulsions plus rares des nageoires et des ouïes.

Ainsi l'imprégnation par les ouïes est beaucoup plus longue que l'absorption par le tube digestif : mais elle permet de bien voir se produire les deux phases de l'intoxication picrotoxinique, qui ne diffère par conséquent pas chez le poisson de ce qu'elle est chez les autres animaux : *Excitation convulsive* d'abord, et *ivresse dépressive et paralytique* ensuite.

Essayons maintenant de varier les symptômes en variant les doses :

Expérience XL.

A) *Un petit poisson de 31 gr.* reçoit en injection sous la peau *2 gouttes* de solution hydro-alcoolique de picrotoxine à 1/2 %. Il présente la série des manifestations ordinaires, et meurt en 6 heures.

B) *Une tanche de 160 gr.* reçoit de la même façon 1/6 c.c. L'excitation survient après *35 minutes*, suivie d'une *phase paralytique*, pendant laquelle l'animal reste *au fond* de l'aquarium. Le lendemain la tanche n'est pas morte, mais toujours très déprimée.

C) *Une tanche de 208 gr.* reçoit les mêmes doses et présente les mêmes manifestations, sans différence bien appréciable.

D) *Un poisson de 159 gr.* reçoit sous la peau 2 divisions de la seringue de Pravaz, soit environ 1/5 c.c. Après 45 à 50 minutes, il se produit une excitation *violente et durable*,

avec tétanisme, qui dure *une heure* : après quoi il reste à la surface, avec de petits mouvements de déplacement, jusqu'au lendemain matin.

E) Chez les poissons qui ont résisté jusqu'au lendemain, une nouvelle injection de 1 à 2/3 c.c. ne réveille pas les manifestations excitantes, mais *aggrave seulement les phénomènes paralytiques*.

Les doses faibles produisent donc une excitation plus durable, et une paralysie tardive. Pour réaliser la paralysie rapide, il faut user de *hautes doses*. Il faut toutefois tenir compte de la *sensibilité spéciale du poisson* vis à vis de cet agent, qui s'*absorbe chez lui par la tube digestif avec une rapidité anormale*, comme l'expérience l'a suffisamment démontré.

Voyons maintenant ce qu'il advient des poissons privés de leurs centres encéphaliques.

Expérience XLI.

Trois tanches, pesant environ 200 gr. chacune, sont privées de leurs centres encéphaliques (opération faite sous l'eau) et reçoivent sous la peau les proportions suivantes de *solution hydro-alcoolique de picrotoxine* à 1/2 0/0.

I. 2/3 c.c. — Pendant 35 minutes, il ne se produit rien d'apparent. Après quoi, pendant 1 heure à 1 h. 30', des ondulations de la queue. Pas d'excitation vraie, et pas d'autres symptômes.

II. 1/3 c.c. — Mêmes manifestations : le poisson reste immobile au fond, mais offre au toucher des réactions très vives : même état le lendemain.

III. 1/6 c.c. — Aucune modification.

Le lendemain, les 2 dernières étaient vivantes et un peu plus vigoureuses : on leur injecte 1/2 c.c. à chacune : elles viennent alors à la surface, et, 1 heure après, elles sont immobiles, sans manifestations convulsives.

En somme, sur les poissons acéphales, des deux phases, la première (d'excitation) fait défaut, et, en outre, les animaux offrent plus de résistance au poison.

Nous aurons à revenir plus loin sur les qualités nocives de la chair des poissons picrotoxinés.

La Coque du Levant.

I. — Caractères physiques et chimiques.

La coque du Levant est le fruit desséché de l'Anamirte, plante exotique constituant un genre de la famille des ménispermées, établi pour le *ménispermum cocculus* de Linné. Nous n'avons pas ici à nous étendre sur les caractères botaniques de cette plante et sur sa synonymie, non plus que sur la description de son fruit, connu dans les anciennes pharmacopées sous le nom de « cocculus levanticus seu piscatorius », en raison de son emploi.

L'étude chimique de la coque, faite par BOULLAY, PELLETIER et COUERBE, LECANU, etc. a révélé une composition assez complexe et encore mal définie.

A part la picrotoxine, renfermée dans l'amande dont elle constitue l'élément actif essentiel, on est parvenu à isoler plus ou moins complètement un certain nombre de substances peu nocives. Les principales seraient l'*anamirtine,* corps gras cristallisable, l'*acide hypopicrotoxique,* amorphe, la *paraménispermine* et enfin la *ménispermine* de PELLETIER et COUERBE, substance cristalline sur laquelle nous reviendrons. Ces dernières sont extraites de l'enveloppe, et l'une d'elles, d'après GOUPIL, aurait des propriétés émétiques. PLANAT a été conduit par de récentes recherches, à attribuer à ces principes contenus dans l'extrait alcoolique, une activité propre et une importance spéciale.

II. — PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES GÉNÉRALES. QUALITÉS TOXIQUES.

Nous avons signalé déjà les rares observations faites sur l'homme relativement aux propriétés délétères de la coque : l'ingestion de poissons tués à l'aide de cette substance, et notamment de barbeaux (GOUPIL), a pu occasionner des accidents assez sérieux, mais non mortels (RUMPHIUS, HILL, MATTHIOLE). Nous savons aussi que les premières expériences d'ORFILA avaient trait à la poudre de coque, dont les caractères toxiques ont été retrouvés ensuite au cours des essais sur la picrotoxine, d'une façon sensiblement identique.

MARCET a pu voir que cette action délétère s'exerçait même sur les végétaux, car un plant de haricot périt, si on l'arrose avec de l'extrait aqueux de semences de coque.

Le dosage comparatif de la poudre de coque et de la picrotoxine n'a pas été fait. Pratiquement, nous nous sommes basés sur les données fournies par l'expérience déjà rapportée, concernant la toxicité immédiate (Exp. II), et sur les essais suivants, destinés à établir, soit le degré nocif, soit les caractères toxicologiques de l'empoisonnement.

Nos expériences ont été faites à l'aide de *teinture* que nous avons préparée nous mêmes, en laissant macérer *pendant 1 mois,* dans de l'alcool, la graine finement concassée, selon les proportions indiquées par PLANAT (1 partie de coque pour 4 d'alcool).

Expérience XLII.

Un chien pesant 15 kilogr., mais en mauvais état et affaibli, reçoit, à 3 h. 20′, 15 c.c. de teinture de coque sous la peau.

A 3 h. 55′, l'animal est inquiet; il salive abondamment et tourne sur lui-même.

A 4 h., il a des mouvements incertains, puis des secousses irrégulières dans le tronc et les membres postérieurs, secousses d'aspect choréiforme ; la marche est gênée : on dirait que l'animal marche sur des tessons ou des aiguilles ; on note aussi de la tendance au recul.

A 4 h. 20', les secousses continuent dans la tête et le cou, sans prendre le caractère des grands accès convulsifs.

A 4 h 30', l'animal semble ivre ; ses membres sont raides et son équilibre incertain : le train de derrière obéit mal ; la *salivation* continue, et il s'y joint du *larmoiement*.

A 4 h. 50', l'animal se couche ; mouvements convulsifs dans les muscles de la face et les pattes de devant, qui tendent à se généraliser.

Ces symptômes ont duré encore quelque temps, avec de l'agitation, mais il ne s'est rien présenté de plus, et l'animal a résisté.

Expérience XLIII.

Un petit *chien griffon*, pesant 9 kilogr., reçoit à 4 h. 30', 15 c.c. de teinture de coque sous la peau.

A 5 h. 15', premier vomissement.

5 h. 30'. — L'animal a vomi encore deux fois, il salive abondamment ; il se produit quelques mouvements cloniques dans les muscles de la face ; le sujet devient instable et se cale pour rester debout (caractère ordinaire avec la picrotoxine).

5 h. 40'. — Crises ayant tous les caractères de la crise picrotoxique, sans aucune différence. — Défécation et bave spumeuse à la bouche.

Les crises se reproduisent à 5 h. 55', 6 h. 5', 6 h. 10', et en moyenne toutes les 5 à 10 minutes.

Dans l'intervalle, la respiration est irrégulière, plutôt gênée et ralentie ; le cœur n'a que 112 pulsations et il est irrégulier : nous disons qu'il n'a *que 112*, car avec les mouvements violents et les crises, il devrait être plus accéléré.

Les crises continuent périodiquement, mais vont en s'affaiblissant, et le chien *succombe à 6 h. 55'*.

La dose toxique de teinture est donc, *pour le chien*, supérieure à 1 c.c. et inférieure à 2 c.c. par kilogramme, en injection hypodermique : comme avec la picrotoxine, l'absorption et l'imprégnation sont lentes.

En ce qui concerne les caractères toxiques, si, avec la coque, d'autres influences s'exercent que celles de la picrotoxine, on peut conclure de ces faits qu'elles sont secondaires, du moins dans l'*empoisonnement aigu*, car dans le tableau offert par les sujets, nous retrouvons tous les traits de l'intoxication picrotoxique, et rien de plus : les vomissements notamment ne sont pas plus répétés ; ils manquent même dans le premier cas.

Il en sera de même dans l'expérience suivante :

Expérience XLIV.

12 grenouilles sont divisées en *2 lots de 6*, chaque lot comprenant *3 grenouilles décapitées* et *3 intactes*.

Au *1er lot*, on injecte *1/3 de c.c. de solution alcoolique de picrotoxine*.

Au *2e lot*, on injecte *1/3 de c.c. de teinture alcoolique au quart.*

De part et d'autre, l'imprégnation est plus *lente* qu'avec la solution aqueuse. Après 45 minutes, les premières manifestations ont lieu, chez les grenouilles ***non mutilées*** exclusivement, de part et d'autre.

Les symptômes sont uniformément plus lents à se produire et ***moins énergiques*** qu'avec la solution aqueuse, mais ils sont identiques chez les unes et les autres grenouilles, de telle sorte qu'on n'eût pu les distinguer, si elles n'avaient été séparées.

En pleine crise, on prend *2 grenouilles de chaque lot*, et *on les décapite.* Aussitôt les accidents sont suspendus comme d'habitude, et les animaux prennent leur position physiologique. *Deux d'entre elles* ont présenté, au bout d'une demi heure, *la phase médullaire*, et il se trouve précisement qu'il y en a *une de chaque lot.*

Un peu plus tard, une autre grenouille picrotoxinée arrive à la même phase : les autres ont évolué vers des actions *paralysantes* immédiates.

Nous avons aussi réalisé un certain nombre d'intoxications de poissons. Le tableau en est trop connu pour que nous y insistions. Nous rapporterons cependant une expérience qui avait trait aux propriétés délétères de la chair des poissons tués par la coque.

Expérience XLV.

A) *Une tanche* reçoit en injection sous le tégument 1/2 c.c. de solution aqueuse saturée de picrotoxine.

Après 15 minutes se produit de l'agitation : les ouïes battent avec rapidité, l'animal circule dans le récipient, dont il heurte les parois avec son museau. Les nageoires et la queue sont animées de contractions brusques. Peu à peu se produit de l'incoordination des mouvements : l'animal tend à se mettre sur le côté, puis vient à la surface, le ventre en l'air ou sur le flanc, avec des petites secousses sans coordination.

Les nageoires dorsales et latérales sont très écartées et font penser aux membres des grenouilles en tétanisme.

Enfin survient la *période paralytique;* il n'y a plus que des mouvements des ouïes : mort dans la nuit suivante.

B) On répand dans un baquet qui contient *3 kilogrammes de poissons de rivière*, une préparation faite avec de la poudre de coque et de la farine. Les poissons ne tardent pas à reproduire successivement le tableau offert par la tanche ci-dessus : à mesure qu'ils viennent à la surface, on les enlève.

Ces poissons ont été vidés et on en a fait, suivant les principes ordinaires, une *friture* qui a été aussitôt donnée en pâture à *deux chiens* sains, mais *à jeun depuis 48 heures.* En peu d'instants ces animaux ont consommé toute la friture, c'est-à-dire une quantité de poisson picrotoxiné égale pour chacun à plus d'un kilogr., et telle qu'aucun estomac humain n'en pourrait ingérer.

Les chiens ont été surveillés jusqu'au lendemain; il n'ont pas cessé de manifester des sentiments de satisfaction exempts de toute indigestion, et ils eussent sans doute fait autant d'honneur à une nouvelle friture.

Nous avons répété cet essai une deuxième fois, avec des résultats identiques. Deux petits chiens, préalablement mis à jeun, ont mangé en 2 jours, une friture de 4 kilogr. de

poissons empoisonnés par la coque du Levant, et non vidés avant la cuisson. Ils n'ont présenté aucun signe d'intoxication.

Il ressort nettement des expériences précédentes que les effets de la coque sont entièrement assimilables aux effets de la picrotoxine; s'il y a des différences, ce ne sont guère que des *nuances*, et la *forme du poison*, qui se traduit nécessairement par des modifications dans l'absorption et l'imprégnation, peut suffire à les expliquer. Idée que confirmeront d'ailleurs les expériences suivantes pratiquées à d'autres points de vue.

III. — Pouvoir toxique immédiat.

Nous avons abordé ce sujet, dans la première partie, à un point de vue comparatif (Expér. II). Toutefois, l'expérience relatée n'ayant pas été pratiquée avec la teinture de notre fabrication, mais avec un produit pris en pharmacie, nous avons jugé bon de réitérer cet essai. La différence des résultats a justifié notre défiance.

Expérience XLVI.

10 c.c. de *notre teinture* de coque sont mélangés à 90 c.c. d'eau distillée. Le liquide obtenu est injecté, *sous pression très faible*, et dans les mêmes conditions expérimentales que précédemment, dans la jugulaire d'un lapin gris, sain, pesant seulement 1450 gr.

Les premières convulsions, assez violentes, apparaissent au 13° c.c. : elles perdent peu à peu de leur intensité. Pas de myosis; ni miction ni défécation. L'animal succombe à *43 c.c.*, représentant *4,3 c.c. de teinture alcoolique*.

Le coefficient toxique immédiat est donc, pour 1 kilogr., de 2,9 c.c. et notre teinture est beaucoup plus active que la teinture pharmaceutique.

IV. — Action sur les grandes fonctions.

(Respiration et Circulation.)

Expérience XLVII.

Un chien de 17 kilogr. est fixé sur la table, et les dispositions prises pour recueillir les tracés sphygmographique, manométrique et respiratoire.

A l'état normal, on note :

Pression :	158.
Pouls, fort :	96.
Respiration :	18.

A 4 h. 30', on injecte dans la jugulaire 1/3 de c.c. de teinture au 1/4. Il ne se produit rien.

4 h. 35', efforts de toux : pas de changement dans les courbes.

4 h. 38', nouvelle injection de 2/3 de c.c. Rien d'immédiat, sinon un peu d'agitation et de défense, élevant un peu la pression, qui retombe ensuite (170).

4 h. 40', le pouls est à 66.

4 h. 42′, le ralentissement cardiaque s'accuse : le pouls est, par instants, bigéminé ; 54 pulsations et 12 respirations par minute : la pression oscille autour de 166.

4 h. 50′, les pulsations artérielles sont très renforcées par rapport à l'état normal (48 par min.). Aucune modification de la respiration et de la pression.

4 h. 55′, injection de 1/3 de c.c. Rien d'immédiat.

4 h. 57′, l'animal est plus agité ; sa respiration s'accélère ; par moments surviennent des *secousses isolées*, qui se rapprochent progressivement. Le *cœur s'accélère* et la pression s'élève (188).

Survient une phase clonique interrompue, suivie d'un *spasme tétanique*, qui dure 15 secondes environ, et pendant lequel la pression s'élève brusquement jusqu'à ***294 mm.***, pour retomber, à la fin de l'accès, à *154 mm.*, ce qui coïncide avec un ***ralentissement passager du cœur***.

L'agitation persiste à la suite de l'accès, sous la forme de mouvements cloniques, pendant 1/2 minute environ : après quoi apparaissent, comme d'habitude, des respirations très amples et profondes, au nombre de *12 à 18 par minute*.

Pendant cette période de calme, qui a duré plus de 5 minutes, interrompue seulement par de petites secousses passagères, on compte, à 5 h. 5′, 72 pulsations, de force double de la normale, souvent bigéminées : *la pression est à 180.* Si le cœur a des impulsions fortes, il a néanmoins des tendances à s'accélérer.

A 5 h. 16′, le pouls perd son énergie : il est moins fort, fréquemment bigéminé avec des *intermittences durables* (2 secondes), à *54 puls.* Avec ce cœur affaibli, la pression moyenne a baissé à 128 mm. La respiration est ample, large, à 12.

A 5 h. 20′, en présence du ralentissement cardiaque et des intermittences, on songe à vérifier la part prise dans ces phénomènes par le pneumogastrique.

Le *vague droit est lié et coupé :* 1/2 minute après, le rythme du cœur ***n'est qu'à 42***. Y aurait-il une *inversion des fibres cardiaques?* 40 secondes après la section du droit, ***on lie et on coupe le gauche***.

Aussitôt le cœur *s'accélère à 234*, et la pression *s'élève au-dessus du papier :* pour continuer d'inscrire on doit, à l'aide du compas, descendre la plume de moitié : ***l'ascension*** est ensuite évaluée *à 360 mm.* Cœur bigéminé.

A 5 h. 30′, on explore la sensibilité des nerfs vagues, pour s'assurer que les effets de ralentissement du début étaient dûs à leur activité. L'excitation *du droit*, avec un *courant faible, arrête net le cœur* et *fait tomber la pression*. Le même courant donne 3 fois successives le même résultat.

Sur le *vague gauche*, un *courant moyen* occasionne par 3 fois le *ralentissement* du cœur, qui s'arrête avec un courant plus fort.

Plus tard, une excitation modérée du vague droit fait tomber la pression, mais ralentit seulement le cœur, de 252 à 48.

L'expérience est suspendue.

Qu'on veuille bien rapprocher cette expérience des essais pratiqués précédemment, dans les mêmes conditions, à l'aide de la picrotoxine, et l'on verra combien ils sont en tout assimilables quant à leurs conclusions.

Ici la paralysie du pneumogastrique a été un peu tardive, et nous avons pu en profiter pour constater que, ***pendant la période de ralentissement,***

ce nerf gardait son excitabilité physiologique, preuve de plus à l'appui de l'opinion exposée plus haut sur son rôle dans l'intoxication picrotoxique. Une élévation invraisemblable de la pression (presque 1 atmosphère) a suivi sa section, parce qu'alors les vaso-constricteurs de la périphérie ont cessé d'être influencés par des antagonismes de dilatation, partis du cœur, et qu'à cette action s'est ajoutée celle de la tachycardie.

Mais ceci appartient déjà au chapitre suivant.

V. — Action sur le système du grand sympathique.

Plus encore pour la coque que pour la picrotoxine, il y avait intérêt à dissocier le système de la vie végétative de celui de la vie de relation. Nous savons en effet que, dans la teinture de coque, apparaissent des principes indépendants de la picrotoxine. Or, Planat, que ses premières recherches avaient amené à considérer la picrotoxine comme dénuée d'action sur le système sympathique, attribuerait volontiers à l'un de ces principes secondaires, *la ménispermine,* une influence paralysante sur le même système; d'où des indications utilisables en thérapeutique.

Les expériences suivantes, rapprochées de l'expérience analogue déjà exposée au chapitre de la picrotoxine, et pratiquées dans les mêmes conditions, sur des *chiens curarisés,* vont nous permettre de nous faire une opinion, et d'apprécier sur nos tracés les différences, même assez faibles, s'il en existe à ce point de vue entre la picrotoxine et la coque.

Expérience XLVIII.

Un gros chien, du poids de 16 kilogrammes, est fixé sur la table et **curarisé**. On dispose le *cardiographe à aiguille de Laulanié,* le *sphygmographe* et le *manométrographe*. On pratique la respiration artificielle. (Temps en 1/2 secondes.)

A l'état normal :

Pression : 180 mm.
Pouls : 126 à la minute.

Il y a, par moments, des irrégularités dans le jeu du cœur.

A 4 h. 43', on injecte dans la veine *1 c.c. de teinture* de coque au 1/4.

Au moment de l'injection, rien au càrdiographe : 4 minutes se passent avec peu de changements dans l'état des fonctions. La pression est à 178, et le cœur à 114, un peu ralenti, mais très régulier, par moments bigéminé.

A 4 h. 49', injection de *1 c.c. de teinture :* 40 secondes après, on assiste à un début de modifications du côté du cœur, qui se ralentit manifestement (78 puls.), et dont la systole est plus soutenue et plus forte.

Les pulsations artérielles prennent le caractère déjà observé, avec, par moments, un *type bigéminé,* coïncidant au tracé cardiaque avec des pulsations rapprochées. Pression à 164 mm.

Les modifications cardiaques précèdent, comme d'habitude, les modifications vaso-motrices : le ralentissement du cœur continue.

A 4 h. 57', le cœur, lent, régulier, renforcé, a des impulsions plus énergiques. Pouls plein, à 60. Pression oscille vers 180 mm., mais *tend à monter.*

A ce moment, *on coupe le vague droit;* aussitôt la pression monte à *238 mm.* Les pulsations s'accélèrent et perdent de leur énergie (180).

Une minute 1/2 après, on *sectionne le vague gauche;* la pression atteint *242 mm.,* et le cœur *198 pulsations.*

Sur le tracé cardiaque, et aussi au pouls, on observe des *pulsations avortées,* traduites au pouls par des intermittences : par moments, le pouls prend un type tri- et même tétragéminé. *Le seul tracé sphygmographique donnerait l'illusion d'un cœur ralenti avec polycrotisme.*

On se préparait à porter des excitations sur les nerfs vagues, et, pour ce, on avait isolé le bout périphérique du vague droit, lorsque, *subitement, sans aucun motif apparent du côté du cœur, la pression s'est élevée au niveau énorme de* **374 mm.,** et même davantage, puisque l'eau a passé sur la branche du flotteur, et a inondé le tracé, ce qui a nécessité la suspension de l'expérience.

Il faut insister sur ce point que la pression s'est élevée *sans la moindre modification dans le jeu du cœur :* pendant 1/2 minute avant l'accident définitif, l'animal est en hypertension. Le tracé cardiaque a conservé intégralement tous ses caractères, *sans modification dans l'énergie :* il y a une *légère accélération* de 228 à 264 mm.

Expérience XLIX.

Un gros chien de 26 kilogr. est soumis au même dispositif préalable, si ce n'est cependant que *le cardiographe* n'est pas installé. Temps en 1/2 secondes. Respiration artificielle et *curarisation.*

A l'état normal, on a :

Pression moyenne : 182 mm.
Pouls : 138 à la minute.

Avant toute opération, on isole, on lie et *on coupe le sympathique au cou:* cette opération a pour but de ménager, en cas de dépression artérielle extrême, la possibilité soit d'exciter le bout céphalique pour faire remonter la pression, soit *de constater la paralysie,* ce qui du reste n'a pas été utilisé. Dans le cas présent, il en pouvait résulter une *atténuation du pouvoir vaso-constricteur,* mais non une suppression de ce pouvoir, à cause des nombreuses voies collatérales.

La section a le résultat physiologique : la pression tombe à 162 mm., et le pouls monte à 156.

On injecte alors (12 h. 3') *dans la veine* 1 c.c. 1/2 de teinture de coque au 1/4. Le pouls est alors *à 126* et la pression *à 154 mm.;* il ne se produit rien d'immédiat, et 3 1/2 minutes se passent, sans que la pression bouge.

A 12 h. 8', elle s'élève un peu (160), pouls à 126.

A 12 h. 10', les effets ne paraissant pas s'accuser, on injecte encore 1 c.c. de teinture. Il ne se produit rien, qu'une très faible élévation de pression.

A 12 h. 12', nouvelle injection de 1 c.c. 1/2, ce qui porte *la dose totale à 4 c.c.*

Les effets des premières doses commençaient à ce moment à se manifester. La pression s'est élevée à 170 mm. : le cœur commence à se ralentir (118).

Du reste, une minute après la dernière injection, on voit la pression atteindre rapidement *252 mm. et rester à ce niveau, avec un ralentissement plus apparent du pouls.*

A un moment donné, on assiste à de véritables spasmes vaso-constricteurs, qui portent la plume à 330 mm.

A 12 h. 17′, même état. *Le cœur, très accéléré, perd sa force : la pression reste élevée,* résultat dans lequel le cœur ne peut être incriminé que pour une part.

Dans cette expérience, il ne *s'est pas produit de manifestations de ralentissement cardiaque bien franches. La dose étant très forte,* on peut supposer une *paralysie* des centres modérateurs intra-cardiaques.

On le vérifie en effet, au moyen *d'excitations* portées sur les *bouts périphériques des deux vagues,* avec des courants d'intensité progressive.

Elles parviennent à peine à ralentir légèrement le cœur, et encore le ralentissement est douteux.

La phase paralysante des terminaisons modératrices est donc atteinte.

Ce qui ressort nettement, c'est *une action vaso-constrictive évidente, tardive et soutenue, indépendante de tout spasme* des muscles striés *et de toute action cardiaque,* car la pression s'est élevée sans que le cœur ait modifié son rythme. En un point la pression est de *250 mm.,* tandis que le pouls carotidien est resté immuable, *à 118 pulsations.*

Ce qui ressort non moins, c'est que la paralysie du sympathique est bien plus tardive que celle du pneumogastrique, conclusion annoncée déjà par nos précédentes expériences.

Ces expériences portent tellement leur conclusion en elles-mêmes, que le commentaire en est presque inutile. Elles nous montrent la *phase paralytique d'autant plus précoce dans une espèce donnée, que la dose est plus forte.* Elles confirment aussi ce que nous savions de l'identité d'action de la coque et de la picrotoxine, qu'il s'agisse du système de la vie de relation ou de celui de la vie végétative : les différences d'intensité dans les actions vaso-motrices d'un soit à l'autre sont en effet négligeables, si l'on tient compte des variations fatales entre les réactions individuelles des sujets, et aussi du degré plus ou moins prononcé de la curarisation.

La coque du Levant est vis-à-vis du système vaso-moteur un poison, *initialement convulsivant, secondairement paralysant,* au même titre que la picrotoxine, d'où elle tire ses propriétés : telle est du moins l'opinion qui résulte pour nous des recherches précédentes.

VI. — LA MÉNISPERMINE.

Nous avons cru devoir consacrer quelques lignes à la ménispermine, bien que nous n'ayons aucune contribution personnelle à apporter sur ce sujet; ceci pour la raison que, malgré des démarches aussi multiples que variées, nous n'avons pas réussi à nous en procurer. Cet incident pratique a son importance, en ce qu'il diminue celle d'un produit que, d'après MERCK, de Darmstadt, dont on connaît l'autorité en pareille matière, il est excessivement difficile d'extraire, et qui ne semble pas toujours identique à lui-même, ni parfaitement individualisé. Un autre chimiste industriel, auquel nous nous sommes adressés, nous dit aussi que, pour l'obtenir, il faut se livrer à des manipulations longues, difficiles et coûteuses, et qu'aucun fabricant ne consentirait à aborder ce travail, même à prix d'argent! Un alcaloïde aussi introuvable ne doit pas avoir une extrême importance pratique(1). On sait, d'ailleurs, que PELLETIER et COUERBE, ORFILA, VON SCHROFF, GÜBLER, DUPUIS, le considéraient comme dénué d'action.

Ces réserves faites, il ne faut pas méconnaître ce que l'on ignore, et le Dr PLANAT a réussi à mener à bien une étude de cette substance(2), étude dont nous rappellerons les grandes lignes, à cause de l'autorité de cet expérimentateur.

Les expériences de PLANAT ont été pratiquées sur la grenouille, la souris, divers coléoptères, poissons, vers nématoïdes et mollusques (voie hypodermique) et chez le chat et le poulet (voie gastrique).

Ces derniers animaux, malgré de très hautes doses (60 centigr. chez le poulet), n'ont présenté aucune manifestation anormale. Par contre, chez les autres, on a pu observer des effets *très analogues à ceux de la picrotoxine,* à l'intensité près. Chez la grenouille, notamment, il s'est produit des accidents tardifs très analogues à ceux que nous avons décrits sous le nom de phase médullaire : « raideur extensive des membres inférieurs, les supérieurs en inflexion forcée sur le thorax ». Du côté de la respiration et du cœur, rien de plus qu'avec la picrotoxine à dose faible.

Chez la souris, ont été notés des accidents de parésie motrice du train postérieur, puis de tremblement et de mouvement de galop, en tout semblables à ce que nous avons observé chez nos cobayes.

La conclusion des recherches de PLANAT est que la ménispermine ne

---

(1) Son étude ne nous est du reste pas proposée dans le présent travail.

(2) PLANAT : *Les propriétés de la ménispermine.* Nice médical, 1879, no 12, résumé dans la Revue des Alcaloïdes (juin 1897).

diffère de la picrotoxine que par une *prédominance des effets paralysants sur les effets convulsifs.* « La picrotoxine, dit-il, agit en raison directe et la ménispermine en raison inverse du développement du système nerveux », abstraction faite cependant des vertébrés supérieurs, chez lesquels elle se montre inactive. « Cet alcaloïde vise donc particulièrement les systèmes nerveux primordiaux, et, par analogie physiologique, le grand sympathique des vertébrés supérieurs. »

Les Antagonistes de la Coque du Levant et de la Picrotoxine.

Après ce que nous savons, il est évident que nous pouvons réunir sans inconvénients, ou même avec avantage, dans une même partie, l'étude des antagonistes de la coque et de la picrotoxine. Nous avons, en effet, toutes sortes de motifs de présumer que ce seront les mêmes.

Les recherches expérimentales générales ont été faites à l'aide de la picrotoxine, plus maniable et plus sûre dans ses effets : nous les présenterons en premier lieu. Dans la seconde partie, on trouvera une étude graphique, basée sur les résultats des recherches précédentes, et destinée à préciser l'action des meilleurs antagonistes sur les grandes fonctions de chiens empoisonnés à l'aide de teinture de coque ou de picrotoxine, indifféremment.

Nous présenterons enfin quelques considérations sur l'antidotisme chimique.

I. — Etude expérimentale sur les antagonistes physiologiques de la picrotoxine.

Les recherches qui précèdent nous ont appris quel redoutable toxique est la picrotoxine : elles peuvent nous laisser prévoir déjà combien il sera difficile de combattre ou de neutraliser ses effets. Ceci précisément à cause de son électivité très absolue, qui en fait une substance presque unique en pharmacodynamie.

Or, en principe, un poison sera d'autant plus facile à neutraliser physiologiquement que ses électivités seront plus nombreuses, pour la raison qu'on a prise sur l'une ou l'autre d'elles, et que la dose indique la dominante.

Mais, chose plus grave, en l'espèce, cette électivité est bulbaire. Or, s'il est un organe dont l'intégrité soit nécessaire en toute occurence, c'est le bulbe; arrive que pourra, cette intégrité est le moyen d'attente, la condition de la lutte, le « nœud de la vie ». Sa résistance, fort heureusement, est extrême : toutes les parties du système nerveux sont généralement

influencées avant lui par les nervins. Par contre, s'il vient à être touché, il succombe d'autant plus vite qu'il a mieux et plus longtemps résisté.

Toute action bulbaire est, de ce fait, grave, et par surplus difficile à combattre, car, sur un organe d'un fonctionnement si délicat, des influences en apparence antagonistes peuvent devenir synergiques, quant au résultat, qui est la mort. Savons-nous si le dépresseur que nous allons administrer, pour combattre le convulsivant, ne sera pas pour le centre bulbaire l'anéantissement de ce qui lui reste de résistance, le coup de grâce de la paralysie ?

Ces craintes, l'expérimentation les devait confirmer : mais, par ces simples considérations, on peut juger déjà combien l'étude minutieuse que nous avons faite de l'électivité picrotoxique, était nécessaire pour aborder utilement la recherche des antagonistes, recherche dont l'intérêt pratique n'échappera pas.

Depuis CRICHTON-BROWNE, qui a traité le premier cette question(1), on s'est toujours adressé, pour combattre la picrotoxine, aux hypocinétiques. L'hydrate de chloral, d'après cet auteur, pourrait faire échec à 5 fois la dose toxique minima, à la condition toutefois d'être administré avant l'apparition du clonisme, ou à son début.

AMAGAT a confirmé ces faits(2), en faisant valoir que la dose de chloral devait être d'autant plus forte que l'administration était plus tardive. Le chloral agirait en s'opposant à l'entrée en activité des centres.

Réciproquement, KŒPPEN(3) a préconisé la picrotoxine comme médicament du collapsus dans le chloralisme. C'est là de la thérapeutique hasardeuse.

VULPIAN(4) reste assez sceptique sur cet antagonisme, et n'admet l'efficacité du chloral qu'autant que la dose mortelle minima de picrotoxine n'est pas dépassée.

PLANAT(5) a étendu ces recherches, en se plaçant au point de vue physiologique. Dans le but d'arriver à neutraliser les effets parésiants de la picrotoxine sur le cœur, il s'est adressé à divers alcaloïdes. Sur le chloral il partage l'opinion peu enthousiaste de VULPIAN. L'aconitine, la vératrine, la conicine lui ont paru susceptibles de produire du collapsus, et peu utilisables, malgré leurs propriétés anti-convulsivantes.

(1) British med. Journ., 1875.

(2) AMAGAT : *Antagonismes en thérapeutique*. J. de thérap., 1875, p. 543.

(3) KŒPPEN : Arch. für exp. Pathol. und Pharm., 1892.

(4) VULPIAN : Loc. cit.

(5) PLANAT : *Les Antagonistes de la Picrotoxine*. Nice médical, 1er juin 1878.

L'ésérine serait plus efficace; mais l'atropine surtout aurait combattu utilement la parésie cardiaque et manifestement renforcé les contractions, soit qu'elle agisse comme déprimant du pneumogastrique, soit qu'elle excite les ganglions intra-cardiaques.

Les expériences personnelles qui vont être exposées, bien que n'ayant pas été faites sous la suggestion de cette opinion, que nous ne connaissions pas encore, la confirment dans une certaine mesure. Elles portent sur une série de médicaments que nous avons essayés isolément et successivement, et que nous avons été conduits physiologiquement ensuite à combiner.

1° *Les Anesthésiques : Chloroforme, Ether, Amylène, Bromure d'Ethyle.*

Expérience L. (Chloroforme.)

A) Un cobaye reçoit, en injection hypodermique, 1/3 de c.c. de solution alcoolique de picrotoxine.

Au moment où les crises apparaissent, et tout à fait à leur début, on introduit l'animal sous une cloche à chloroforme. L'agitation spasmodique s'atténue, mais, brusquement, survient une *syncope respiratoire.* On sort aussitôt le sujet de la cloche, et on pratique la respiration artificielle. Quelques mouvements respiratoires spontanés se produisent, mais, si l'on cesse les manœuvres, ils s'atténuent peu à peu, deviennent progressivement superficiels, et enfin s'arrêtent. On recommence par trois fois, avec un résultat identique : dès qu'on cesse, on observe la phase décroissante d'un Cheyne-Stokes. Finalement, on abandonne l'animal à lui-même, et il succombe.

B) Un cobaye reçoit sous la peau 1/3 de c.c. de solution alcoolique. Pour éviter l'action syncopale du chloroforme, on surveille le sujet de très près. On le sort de la cloche dès qu'il cède au sommeil et dès qu'on voit les spasmes s'atténuer. Il présente les mêmes phases de respiration superficielle, puis suspendue, que le précédent, et meurt dans des conditions identiques.

C) Un cobaye reçoit un peu plus de 1/3 de c.c. de la même solution. Dès les premières manifestations (morsillement), il est mis sous la cloche. L'anesthésie est surveillée attentivement. Dès que le calme survient, le sujet est sorti. Tout va bien : *mais les convulsions réapparaissent avec le réveil,* calmées seulement par une nouvelle anesthésie, et reproduites à chaque réveil. Cependant on constate que *chaque fois la respiration devient plus précaire;* au bout de quelques instants, elle s'arrête. Les manœuvres artificielles sauvent le sujet, mais les crises se reproduisent. Après une nouvelle chloroformisation, *syncope* : respiration artificielle; réveil rapide; mort au bout de 4 reprises.

En somme, le chloroforme calme sûrement les accès convulsifs, mais c'est au prix de menaces de syncopes dangereuses, imminentes et très difficiles à éviter. Les centres respiratoires bulbaires, imprégnés par le poison, ont perdu leur résistance physiologique au chloroforme.

D'ailleurs, il est important d'observer que le sommeil qu'on obtient est de très courte durée : le réveil, avec excitation, est rapide. Il est difficile

ou impossible de réaliser l'anesthésie chloroformique profonde d'un cobaye picrotoxiné. L'animal meurt invariablement avant.

En est-il de même avec l'éther?

Expérience LI. (Ether.)

Un cobaye reçoit un 1/3 de c.c. de solution alcoolique de picrotoxine. Dès que surviennent les accès, l'animal est éthérisé sous cloche. L'agitation continue d'abord, puis se calme progressivement, et *l'on arrive à l'anesthésie complète sans accidents*, et sans être astreint à la surveillance étroite que nécessitait le chloroforme.

Le cobaye est sorti de la cloche : mais, avec le réveil, reviennent les spasmes. Nouvelle anesthésie, calme, et nouvelles crises au réveil, moins bruyantes cependant que chez l'animal normal. L'agitation continue jusqu'à la *mort, assez rapide*.

L'éther est donc *moins dangereux que le chloroforme* pour le bulbe picrotoxiné, et ceci n'a rien de surprenant pour qui est pénétré des idées de l'école chirurgicale lyonnaise en matière d'anesthésie : mais *il est tout aussi inefficace*.

Expérience LII. (Amylène.)

Injection à un cobaye de la dose classique (1/3 de c.c.) de picrotoxine. Les phénomènes toxiques s'étant déclarés et étant en pleine évolution, l'animal est placé sous une cloche contenant de l'amylène. Il semble que les secousses deviennent moins fréquentes et moins intenses, mais on n'obtient *ni sommeil, ni anesthésie*. Ce que voyant, on introduit sous la même cloche un animal témoin : sa respiration est troublée, mais il ne s'endort pas mieux. De plus, le cobaye picrotoxiné est mort dans le délai ordinaire, en même temps qu'un autre témoin intoxiqué et non soumis à l'amylène.

L'influence de cet hypnagogue est nulle.

Expérience LIII. (Bromure d'éthyle.)

3 cobayes, de même poids, reçoivent en injection sous-cutanée : le 1er, 1 c.c. de teinture de coque, le 2e, 2 c.c. de la même teinture, le 3e, 2 c.c. de solution hydro-alcoolique à 1/2 o/o de picrotoxine.

A) Le 2e est atteint d'abord : après l'apparition des symptômes classiques, il est introduit sous une cloche contenant une éponge imbibée de bromure d'éthyle. En moins d'une minute, les crises sont calmées et on le laisse encore un certain temps, en l'absence de troubles dangereux. Puis on le sort à l'air : après 2—3 minutes de calme, les mouvements cloniqes reviennent dans les pattes, *suivis de grands accès*. On recommence et la même répétition a lieu plusieurs fois. Il meurt 1 h. 45′ après.

B) Le 3e est pris ensuite des mêmes symptômes, qui apparaissent seulement un peu plus lentement. En pleine crise, 3 tentatives d'anesthésie donnent le même résultat.

C) Le 1er a ses premières manifestations après *45 minutes*. Pendant 15 minutes, il ne se produit que des morsillements et des soubresauts. Puis vient un grand accès avec chute sur le flanc et spasme clonique violent. Le *bromure* est appliqué sans succès : mais, grâce à la faiblesse de la dose, l'animal survit longtemps : on le trouve sur le flanc 4 heures après, avec des hoquets convulsifs.

Il meurt dans la nuit suivante.

L'insuccès des anesthésiques diffusibles n'a rien de surprenant, si l'on

réfléchit à leur mode d'action physiologique. Ces médicaments sont en effet des *paralysants* des centres nerveux : ils s'attaquent d'emblée au cerveau, puis aux fonctions sensitives et motrices du bulbe et de la moelle : en dernier lieu, ils paralysent les fonctions de la vie végétative, et tout l'art de l'anesthésie consiste à garder l'équilibre entre le 2e et le 3e stade.

En vérité, ils suppriment les convulsions pendant la durée de leur action, mais ce n'est pas sans influencer les centres bulbaires de telle manière que leur résistance en est diminuée et l'issue fatale hâtée. D'où les redoutables syncopes respiratoires qui *interdisent absolument, en pareil cas, l'usage du chloroforme.* L'éthérisation, moins dangereuse, suspend les crises durant le sommeil, mais n'entrave nullement la marche de l'intoxication.

2° *L'Apomorphine amorphe.*

Nous avons été induits à essayer ce médicament en vertu d'une suggestion inspirée par la notion théorique de son *électivité bulbo-protubérantielle,* qui le rapproche physiologiquement de la picrotoxine, et pouvait faire espérer quelque modification utile.

Expérience LIV.

A) Au moment où apparaissent les premiers accès picrotoxiques chez un cobaye qui a reçu 1/3 de c.c. de notre solution, on lui injecte *0,02 centigr.* d'apomorphine amorphe. Aucune modification appréciable ne se produit dans l'évolution des accidents picrotoxiques, qui conservent les caractères et les délais ordinaires.

B) Un deuxième cobaye reçoit *simultanément les mêmes doses* des deux substances. Au bout de *5 minutes, les effets de l'amoporphine se sont montrés seuls,* et ont persisté jusqu'au début des accidents picrotoxiques, survenus 15 minutes après l'injection.

De cet essai, comme du précédent, ne se dégage aucune conclusion positive. Il paraît seulement certain que les manifestations de la picrotoxine se sont surajoutées à celles de l'apomorphine, puis les ont masquées, de telle façon que le cobaye est mort comme s'il avait été soumis à cette intoxication unique.

L'insuccès est donc complet.

3° *L'Aconitine.*

L'aconitine aussi a une électivité protubérantielle : elle nous a donné un résultat tout aussi négatif, et, de plus, elle est trop dangereuse pour être utilisable.

Expérience LV.

A) Trois cobayes sont soumis à l'action de la picrotoxine et à celle de l'aconitine, *simultanément ou successivement.* Dans les trois cas, les sujets sont morts beaucoup plus tôt que ceux simplement picrotoxinés. Peut-être les doses d'aconitine avaient-elles été un-

peu fortes : il est certain en tous cas, que *la picrotoxine ne modifie pas les effets de l'acotinine.* Reste à établir la réciproque.

B) Un cobaye reçoit 1/3 de c.c. de picrotoxine, puis, 5 minutes après, 2 petites divisions d'une solution d'aconitine, contenant 0,002 milligr. par c.c.

Dix minutes après il meurt, tué par l'aconitine, sans avoir présenté aucun des symptômes de la picrotoxine.

Ceci se passe de commentaires.

4° *L'Ésérine.*

Théoriquement, l'ésérine n'a rien, dans ses effets centraux, qui puisse être opposé à l'action de la picrotoxine. Ses *électivités premières sont périphériques.* Mais, précisément en raison de ses influences excitantes sur le péristaltisme intestinal et les sécrétions glandulaires, nous avons cru opportun d'en faire l'essai.

Expérience LVI.

A) Un cobaye reçoit une injection sous-cutanée de 1/3 de c.c. de picrotoxine. Les effets sont assez lents à se montrer. *Dès qu'apparaissent* les mâchonnements et l'agitation, on lui injecte 4 divisions de seringue d'une solution d'ésérine à 2 °/o. Cinq minutes après, grande agitation, sans raideur musculaire : l'animal ne se livre pas, comme les autres, à une course désordonnée. Il tombe sur le flanc avec seulement de clonisme continu.

Pas de salivation, ni de modification pouvant laisser supposer la dominante ésérine. Le sujet meurt assez rapidement, *après avoir uriné,* indice d'une action sur les fibres lisses.

B) Chez un 2e cobaye, 3 divisions de seringue de la même solution d'ésérine (2 °/o) sont injectées *au début des spasmes convulsifs.*

Le tableau de la précédente expérience se reproduit.

Expérience LVII.

Chez *un chien de chasse,* pesant 15 kilogr., on injecte sous la peau 6 c.c. de la solution de picrotoxine, à 0,005 °/o. Les effets sont lents à apparaître. Cependant, après 35 min., on voit survenir une salivation abondante et de l'inquiétude. Par moments se produisent des spasmes convulsifs, brusques et de courte durée, plutôt des secousses que des accès. A ce moment, on lui introduit *0,005 milligr. de sulfate d'ésérine* sous la peau.

Dix minutes après, les accès s'aggravent, et prennent bientôt une grande violence. Tremblements musculaires, salivation, défécation, etc. Il n'y a pas, comme d'habitude, du tétanisme vrai, mais seulement du *clonisme;* celui-ci persiste jusqu'à la mort, qui survient dans une sorte de *phase paralytique.*

A peu de jours d'intervalle, nous avons vu un chien de 14 kilogr., en bon état, résister à une injection hypodermique de la même quantité de la même solution de picrotoxine. Ceci nous donne la mesure des vertus antagonistes de l'ésérine.

5° *La Morphine.*

Médicament éminemment cérébral chez l'homme, la morphine peut être, à un certain degré, médullaire et bulbaire chez les animaux où le développement cérébral est moindre. Mais l'action bulbaire est alors tardive et convulsivante. Il importait néanmoins de rechercher son antagonisme possible (partiellement du moins), avec la picrotoxine.

Les essais suivants ont été pratiqués sur le cobaye.

Expérience LVIII.

A) Deux cobayes reçoivent en injection hypodermique, l'un 0,04 centigr., l'autre, beaucoup plus petit, 0,08 centigr. de ***morphine*** (4 h. et 4 h. 5').

A 4 h. 30', ces animaux sont immobiles et atones : ils ne réagissent plus. On injecte à l'un et à l'autre 1/3 de c.c. de picrotoxine.

A 4 h. 50', le second est pris de convulsions : 15 minutes plus tard, le premier présente à son tour des symptômes convulsifs, mais sans continuité : mort du 2e à 5 h. 15'; à 5 h. 30', le 1er est sur le flanc et ne tardera pas à succomber (il est mort dans la soirée).

B) Injection ***simultanée*** chez un petit cobaye de

morphine : 0,04 centigr. dans le dos }
picrotoxine : 1/3 de c.c. dans la patte } à 4 h. 12'.

A 4 h. 25', cet animal présente des accidents convulsifs très violents. Il succombe à 4 h. 30'.

C) A 4 h. 20', un petit cobaye reçoit 1/3 de c.c. de *picrotoxine*; à 4 h. 37', cet animal présente du tremblement : les accidents commencent. Il reçoit dans le péritoine ***0,12 centigr. de morphine.***

A 4 h. 42', les convulsions se ralentissent : il n'y a plus qu'un peu de tremblement; mais elles ne tardent pas à reprendre, entrecoupées de mouvements de saut et de roulement en tonneau. Cependant il y a des intermittences. Mort à 5 h. 20'.

Il ne ressort de là rien de net comme antagonisme vrai : tous les animaux ont succombé; les premiers, cependant, ont vu leurs convulsions un peu atténuées et leur mort un peu retardée : l'imprégnation morphinique avait précédé chez eux l'intoxication picrotoxique; les autres ont évolué à peu près normalement, sous le coup de deux intoxications parallèles et non contradictoires (1).

Il nous a paru néanmoins qu'il y avait là une action atténuante utilisable, et nous avons songé à *la renforcer en combinant la morphine avec le chloral,* que quelques essais isolés nous avaient montré avoir une influence fugace un peu insuffisante, lorsqu'il est employé seul, à dose modérée, et

(1) Ceci ne confirme guère la manière de voir de Bokai (de Klausenburg), qui, se fiant à l'antagonisme de la morphine et de la picrotoxine au point de vue surtout de leur action sur le centre respiratoire, fait de la picrotoxine *le meilleur antidote physiologique dans l'empoisonnement aigu par l'opium ou la morphine.* (Sem. méd., 1890.)

qui, à la dose forte nécessaire, peut n'être pas inoffensif, et se montre susceptible d'imprimer aux centres respiratoires un ébranlement dangereux, à la façon du chloroforme.

Sous ces réserves, le chloral reste, dans l'espèce, le médicament le plus indiqué physiologiquement, à cause de ses électivités non seulement cérébrales, mais aussi bulbo-médullaires. On trouvera du reste plus loin quelques essais où il a été employé seul, à titre comparatif.

6° *Morphine et Chloral.*

Expérience LIX.

On injecte sous la peau, 0,04 centigr. de *morphine* à un cobaye, puis, dans le péritoine, 0,50 centigr. de *chloral*. Il survient un sommeil lourd, profond, avec résolution complète : on injecte alors (3 h. 30') deux tiers de c.c. de picrotoxine.

Le sommeil continue : ni agitation, ni spasme, aucun phénomène picrotoxique. La mort est survenue à 6 h. du soir, soit 2 h. 1/2 après l'injection, dans l'immobilité la plus complète. Est-ce le chloral et la morphine qui ont tué le sujet, ou bien l'arrêt respiratoire a-t-il été précipité par la picrotoxine?

Expérience LX.

A) Dans la cavité péritonéale d'un cobaye, on injecte un mélange de morphine (0,02 centigr.) et de chloral (1 c.c. 1/2 d'une solution à 1 p. 5). Sommeil rapide, lourd et profond. Cet animal servira de témoin.

B) Chez un second cobaye, après semblable médication et sommeil obtenu, on injecte 1/3 de c.c. de picrotoxine. Le sommeil n'a pas été troublé pendant plus de 3 heures. A 7 h. du soir, l'immobilité est parfaite, la respiration très lente. Par moments, quelques petits mouvements des pattes : mais c'est tout. Le sujet est froid. L'action anesthésique est trop profonde. D'ailleurs le témoin est *mort* depuis 45 minutes, tué par la morphine et le chloral.

C) Un 3e cobaye reçoit 1/3 de c.c. de picrotoxine : au moment où se montrent les premiers accès, on pratique une injetion intrapéritonéale de 1,5 centigr. de morphine et de 1 c.c. de solution de chloral à 1/5.

Les crises se calment : l'animal s'endort parfaitement et semble très bien aller. Il est resté étendu 1 1/2 h. environ, après quoi il s'est remis sur ses pattes, mais roulé en boule, abruti par le narcotique. Trois heures après, il est mieux réveillé, mais toujours sous l'influence de la morphine. Il ne présente plus d'accès, et, à 8 h. du soir, est encore dans le même état.

Il est mort le lendemain matin à 9 heures, sans crises.

Encouragés par ce résultat, nous avons persisté dans la même voie.

Expérience LXI.

Un cobaye de taille moyenne reçoit, dans le tissu conjonctif, 2/3 de c.c. de picrotoxine. Ce n'est qu'après 18 minutes que se montrent les premiers effets, morsillement, agitation, secousses choréiformes. Au moment d'une crise tétanique, on injecte dans le péritoine un mélange de 0,01 centigr. de morphine et de 0,20 centigr. de chloral.

Au bout de 6 minutes, le sommeil est profond et les crises ont complètement disparu : pour éviter le refroidissement, on le met près du poêle.

Le réveil survient 1 h. 15' environ après l'injection, mais les spasmes et les crises ne réapparaissent pas : l'animal reste debout, immobile, pelotonné sur lui-même, ayant quelque peine à garder son équilibre. Il est manifestement encore sous l'influence des hypnotiques, mais peut marcher et se défend mollement quand on le prend.

A 7 h, 15', l'injection calmante est renouvelée, et l'animal s'endort complètement une deuxième fois. Il y a 3 1/2 h. que l'injection de picrotoxine a été faite, a produit des crises, et que tout a disparu sous l'influence des hypno-anesthésiques. L'animal est mort le lendemain matin à 9 h., soit *18 heures après l'absorption de la picrotoxine.*

Expérience LXII.

Un chien, de race commune, pesant 14 kilogr., reçoit en injection hypodermique, 0,06 centigr. de picrotoxine. Après 1 h. 10' seulement, surviennent des vomissements, qui se répètent 4 fois avec un intervalle de 5 à 8 minutes. Hypersécrétion salivaire, puis secousses isolées, soudaines, qui se rapprochent et aboutissent, 2 1/2 h. environ après l'injection, à des spasmes généralisés, cloniques et tétaniques, violents.

Immédiatement est faite une injection de 0,20 centigr. de morphine. Au bout de 10 minutes, ses effets apparaissent : *l'animal s'endort,* mais est *réveillé à chaque instant par de brusques secousses ;* 25 minutes s'écoulent dans les mêmes conditions, l'animal empêché de se livrer au sommeil par les crises qui continuent : on voit cependant très bien que ses centres cérébraux subissent la dépression morphinique.

Pour obtenir le calme, on fait une injection intrapéritonéale de 2,50 gr. de chloral. Les crises vont en s'affaiblissant et *le sommeil survient, profond, sans la moindre secousse.* A 7 h. 15' (4 h. après le début de l'expérience et 1 h. 10' après l'administration du chloral), le sommeil et le calme sont aussi profonds.

Ce chien est mort dans la nuit suivante : par son attitude, il y a tout lieu de présumer qu'il n'a pas eu de crises, et qu'il est mort dans un calme complet.

Cette expérience intéressante nous semble justifier pleinement l'association médicamenteuse morphine-chloral, et nous montre bien les effets des deux médicaments s'ajoutant et venant se compléter l'un l'autre, alors qu'isolés l'un et l'autre se montrent insuffisants. Cette réelle synergie nous permet de nous en tenir à des doses modérées : le premier médicament prépare et favorise l'action du deuxième, le deuxième exagère et généralise l'action du premier à tout le système nerveux. Les essais sont satisfaisants et les crises calmées.

Mais les effets picrotoxiques ne sont pas tous conjurés : le cœur et la respiration sont toujours menacés. Nous avons pensé qu'on pourrait peut-être parer à cet autre danger par l'adjonction d'un troisième médicament, et nous avons fait choix de l'atropine, qui se recommandait pour divers motifs.

L'atropine est un *périphérique,* et par conséquent vis-à-vis de la picrotoxine, un *antagoniste faux ;* mais on peut espérer combattre le ralentissement

cardiaque, en agissant par elle sur les terminaisons modératrices intracardiaques. Le danger peut être ainsi conjuré, momentanément au moins. D'autre part l'atropine *modère les sécrétions et calme le péristaltisme* par action périphérique : elle excite les *centres respiratoires,* toutes choses utilisables. Enfin ses effets *centraux* sont des effets *calmants,* par conséquent favorables, sans oublier qu'elle est, vis-à-vis de la morphine, un modérateur utile.

7° *Morphine, Chloral et Atropine.*

Expérience LXIII.

Cinq cobayes reçoivent un peu plus de 1/3 de c.c. de la solution de picrotoxine à 1/2 %.

I. — Peu de temps après, et avant l'apparition des accidents, on injecte dans le tissu conjonctif du 1er de ces 5 cobayes, un mélange de 0,20 centigr. de chloral, 0,01 d'atropine (1) et 0,005 milligr. de morphine. Cet animal s'est endormi et n'a pas présenté le moindre accès : *le lendemain, il était hors d'affaire.*

II. — Au 2e, la même solution, mais *après le début des accidents :* il a été calmé, mais est mort le lendemain.

III. — Au 3e, *avant l'apparition des accidents,* on injecte 0,30 centigr. de *chloral pur.* Il s'est endormi et n'a pas présenté d'accidents picrotoxiques. Le lendemain on l'a trouvé mort.

IV. — Au 4e, même quantité de *chloral après l'apparition des accès :* calme, sommeil et mort.

V. — Le 5e cobaye, témoin, n'a pas été traité : il est mort dans les conditions habituelles de l'intoxication picrotoxique.

Expérience LXIV.

Cinq cobayes sont de nouveau mis en expérience. Chacun reçoit un peu plus de *2/3 de c.c.* de la solution de picrotoxine. Ils sont plutôt de petite taille.

I. — Un témoin, meurt dans le délai habituel.

II. — Un autre reçoit le mélange atropo-morphine-chloral après l'apparition des effets convulsifs : il est *calmé,* mais *succombe dans la nuit.*

III. — Les trois autres, qui ont reçu le mélange (0,20 chloral, 0,01 atropine, 0,005 morphine) *avant l'apparition des crises,* se sont endormis. Le sommeil a été assez court, mais au réveil il n'y a pas eu d'accès.

On renouvelle la dose : *le lendemain matin,* les trois animaux sont sains et saufs.

Expérience LXV.

Sept cobayes reçoivent chacun *un centimètre cube* de notre solution de picrotoxine, soit 1/2 centigramme.

I. — *Un témoin,* succombe rapidement.

---

(1) Cette dose n'a, dans le cas particulier, rien d'excessif; le cobaye partage avec le lapin une résistance spéciale à l'atropine ; nous avons pu injecter à un cobaye 0,02 centigr. de cette substance, sans produire d'accidents graves.

II. — *Un autre* reçoit le mélange *après apparition* des accès convulsifs ; il est calmé, mais, au bout d'une heure, quelques convulsions réapparaissent ; on pratique alors une 2e injection : le sujet se rendort, mais conserve quelques petites secousses. Mort dans la nuit.

III. — *Un troisième* reçoit le mélange *avant apparition* des accès, mais cependant *tardivement*, de sorte que les accidents picrotoxiques surviennent avant l'effet des antagonistes. La dose est renouvelée. Le calme est obtenu ; mais, après une heure et demie, se montrent de petits mouvements cloniques. Le sommeil n'est jamais absolument calme. Mort dans la nuit.

IV. — *Deux autres* reçoivent la même dose du mélange, mais *bien avant les accidents convulsifs*. Ils sont calmes : mais, constatant que le réveil est rapide, bien que les animaux soient parfaitement calmes, on renouvelle la dose 1/2 heure après.

Le calme est complet. Le lendemain matin, les animaux sont donc en *état quasi normal*, un peu abrutis, mais hors d'affaire.

V. — Enfin les *deux derniers* ont reçu seulement 0,50 centigr. de *chloral* sous la peau avant les accidents. Cette dose est renouvelée une demi-heure après : les animaux dorment parfaitement, sans être agités par le convulsivant. Le lendemain matin, ils ne sont pas morts, mais il y a entre eux (un surtout), et ceux qui ont reçu le mélange, une différence très appréciable : ces derniers paraissent presque dispos et se meuvent avec aisance. Les autres montrent une raideur tonique entrecoupée de tremblements : ils se traînent avec peine et offrent une motilité fort compromise.

L'avantage du mélange n'est pas douteux.

8° *Prépondérance de l'antagonisme chloralique.*

On a pu remarquer que les expériences précédentes avaient été pratiquées d'une façon presque exclusive sur des cobayes.

Cet animal pouvant avoir des réactions particulières et, de ce chef, nous induire à des conclusions inapplicables aux autres espèces, nous avons repris, en les multipliant, nos expériences sur le chien où, en effet, les résultats ne sont pas absolument comparables.

Soit d'abord le chloral seul, opposé à la teinture de coque :

Expérience LXVI.

A) Un chien de chasse, noir et feu, de 18 kilogr., reçoit, à 2 h. 39', 4 c.c. de teinture de coque, et immédiatement 20 c.c. de solution de chloral (représentant 4 gr.) par la voie veineuse.

A la suite d'une grande crise, à 3 h. 30', on a recours à une nouvelle injection de 15 c.c. (3 gr.) de chloral.

A 4 h. 30', après une agitation persistante, le chien est debout, titubant, mais sans crises. Le rétablissement est rapide et complet.

B) Un épagneul de 20 kilogr., reçoit, en injection veineuse, 5 c.c. de teinture de coque, et, immédiatement après, *5 gr. de chloral*, à 4 h. 30'. Sommeil excellent. 15 minutes après, se produisent quelques soubresauts, avec mouvements des pattes.

Prévoyant une crise, on injecte de nouveau *3 gr.* de chloral. Aussitôt le sommeil devient calme et profond. 3/4 d'heure après, mouvements divers, *sans spasmes.*

A 6 1/2 h., rétablissement presque complet, sans suites.

Combinons maintenant *la morphine au chloral :*

Expérience LXVII.

Un gros chien blanc, de 17 kilogr., reçoit, à 2 h. 45', une injection de *morphine* de 1 centigr. par kilogr. Le sommeil morphinique une fois réalisé, à 3 h. 5', on injecte dans la veine *4 c.c. de teinture* de coque et, aussitôt après, *3 gr. de chloral.*

A 3 h. 20', premières petites secousses, qui s'exagèrent ensuite et font place, à 3 h. 52', à des spasmes tétaniques. Après une série de grands accès, l'animal est *mort à 4 h. 15'.*

Dans ce cas, la présence de la morphine a semblé presque exagérer l'excitabilité : les crises ont été très violentes et le résultat peu satisfaisant.

Ajoutons encore l'atropine au mélange :

Expérience LXVIII.

A) A un petit chien de 9 kilogr., on injecte, dans le tissu conjonctif, *0,01 centigr. de sulfate d'atropine,* puis *0,16 centigr. de morphine.* Le sommeil morphinique une fois obtenu, à 4 h. 25', on injecte dans la veine 4 c.c. de teinture de coque et, immédiatement, par la même voie, 3 gr. de chloral.

Sommeil lourd et profond, sans secousses ni agitation, sans plaintes.

La respiration devient lente et superficielle, et, à 4 h. 50', la mort survient sans qu'on s'en aperçoive.

B) Une chienne de 8 kilogr. reçoit préalablement une injection *d'atropine de 1 milligr. par kilogr.* et *de 0,01 centigr. de morphine par kilogr.,* doses physiologiques.

Le sommeil étant obtenu, à 2 h, 45', on injecte dans la veine 2 c.c. de teinture de coque, et, aussitôt après, *5 gr. de chloral.* Le sommeil est calme et profond.

A 4 h. 30' se produisent quelques petites secousses des membres postérieurs, secousses d'ordre réflexe, qui ne parviennent pas à réveiller l'animal.

A 4 h. 40', réveil bruyant : l'animal semble se rendormir, mais continue à se plaindre, quoique n'ayant pas de convulsions. L'action du chloral a cessé et l'action de la morphine a seule persisté.

L'animal n'est pas mort, mais est resté dans un état dépressif qui ne se produit pas avec le chloral isolé.

Dans cette dernière série d'expériences, l'avantage reste donc au chloral isolé. *La morphine a paru, chez le chien, accélérer la mort,* bien que la dose employée fut très acceptable et incapable d'amener, à elle seule, des accidents. Elle a semblé placer l'animal dans un état dépressif et diminuer sa résistance bulbaire.

En un mot, le chloral reste le seul véritable antagoniste physiologique de la picrotoxine, à la condition que la dose de ce poison soit peu supérieure à la dose mortelle, comme l'avait vu VULPIAN. Nous tenions à

faire ces réserves, pour n'être pas suspects de partialité en faveur de notre mélange.

II. — Etude graphique de l'influence de la morphine, du chloral et de l'atropine dans l'empoisonnement picrotoxique.

Procédant suivant l'ordre observé dans le précédent chapitre, et prenant pour base les résultats obtenus, nous étudierons d'abord la morphine, le chloral et l'atropine isolés, et ensuite les qualités de leur association médicamenteuse.

Soit d'abord *la morphine,* dans un cas d'empoisonnement par la *teinture de Coque.*

Expérience LXIX.

Un chien épagneul de 15 kilogr. étant fixé aux appareils, suivant notre dispositif ordinaire, on inscrit d'abord, à l'état normal,

Pression : 179 mm.
Pouls : 144 par minute.
Respiration : 12 » »

A 11 h. 10', on injecte dans la jugulaire 2 c.c. de *teinture de coque au 1/4.* Il ne se produit rien immédiatement.

A 11 h. 15', l'animal se plaint, est inquiet. Il se produit de la salivation et de la défécation : pas de crises. La respiration est ralentie, la pression à 184 mm. Le pouls, irrégulier, a une tendance manifeste au ralentissement : 108 pulsations, dont quelques-unes bigéminées.

A 11 h. 19', apparition de secousses cloniques violentes, et d'irrégularités cardiaques plus accusées.

La pression s'élève et se maintient autour de 206 mm. avec des maxima de 244 mm.

A 11 h. 23', pendant une phase de calme qui succède à une crise tétanique violente, on enregistre une respiration ample, profonde, ralentie (10) et une pression moyenne de 102 mm.

Le pouls, à 108, est toujours irrégulier, mais *plus ample.*

A 11 h. 30', après une série de crises très violentes, une pause survient, pendant laquelle la respiration est toujours ample et profonde. Le pouls, *à 252,* a pris régulièrement le type bigéminé. Pression moyenne : 198 mm.

A ce moment, on injecte dans le tissu conjonctif sous-cutané *0,30 centigr. de morphine.*

A 11 h. 31', grande crise tétanique, très violente, avec arrêt complet de la respiration et hypertension exagérée, qui dure 40 secondes : le niveau manométrique a atteint 304 mm.

Après la crise, la respiration devient ample (18); mais le pouls est loin de se ralentir (276 p.) et la pression reste élevée (240 mm.).

A 11 h. 45', l'animal, quoique morphinisé depuis 15 minutes, ne cesse pas d'être secoué par un clonisme incessant ; la pression a cependant cédé (176 mm.) et le pouls est un peu plus faible (264 p.).

D'ailleurs, à 11 h. 47', survient un nouveau spasme tétanique, avec accélération

cardiaque et relèvement de la pression à 288 mm. Cette crise dure 35 secondes, mais la tension vasculaire lui survit un instant.

A 12 h., 30 minutes après l'injection de morphine, l'animal ne dort pas : *le clonisme continue*, avec tendance à la polypnée Pression à 168 mm., pouls à 264, et respiration à 96.

En présence de cet insuccès, à 12 h. 5′, on injecte de nouveau dans la veine *0,08 centigr. de morphine*, sans autre résultat que de faire tomber la pression de 164 à 134 mm.

Pas de sommeil : les secousses et la tachycardie continuent.

A 12 h. 10′, *injection de 0,16 centigr. de morphine* : la pression tombe momentanément de 142 à 110 mm. Une demi minute s'est à peine écoulée, que le niveau manométrique remonte à 130 mm.

A 12 h. 15′, les secousses continuent : le sommeil ne se produit pas : le pouls, très faible, est à 246 p., la respiration à 42, la pression à 136 mm.

Au moment où l'on termine l'expérience, à 12 h. 20′, les secousses cloniques sont plus espacées, mais cependant elles continuent.

La pression est à 138 mm., le pouls à 252, la respiration à 52.

Débarrassé des appareils et mis à terre, le chien paraît plus calme. A 3 heures de l'après-midi, il est étendu, sans mouvements ni secousses, inerte ; sa sensibilité est très atténuée, et il paraît sous l'influence d'un sommeil lourd et profond ; sa torpeur nerveuse exagérée et son insensibilité partielle permettent de le déplacer sans qu'il songe à se défendre.

Cet état persiste jusqu'au lendemain soir ; ce n'est que le surlendemain que l'animal peut se relever et se tenir debout, mais il est toujours très déprimé.

Cette expérience nous a donné encore une démonstration des influences cardiaques modératrices et de l'action vaso-constrictive de la coque du Levant, dont une dose excessive est capable de paralyser le système modérateur du cœur, tout comme cela a lieu avec la picrotoxine. Elle nous apprend aussi que la morphine seule est impuissante à calmer les convulsions picrotoxiniques, et qu'on n'obtient de résultat de son application, qu'avec *des doses massives, introduites* par la voie veineuse, ce qui vient du reste en confirmation des conclusions de nos recherches précédentes sur ce point.

Les deux expériences suivantes, pratiquées, l'une avec la *picrotoxine*, l'autre avec la *teinture de coque*, ont trait à l'*antagonisme chloralique isolé*, dont il est permis d'attendre de meilleurs résultats.

1° *Picrotoxine et chloral.*

Expérience LXX.

Un chien boule, de 16 kilogr., est fixé et préparé comme précédemment. Temps en demi-secondes. On a, à l'état normal :

Pression carotidienne : 184 mm.
Pouls : 120 p. à la minute.
Respiration : 18 » »

A 4 h. 18', on injecte dans la jugulaire 1/3 de c.c. de la *solution hydro-alcoolique de picrotoxine à 1/2 °/o*. Il ne se produit aucune modification.

A 4 h. 28', la pression oscille autour de 126 mm. On compte 108 pulsations et toujours 18 respirations. Nouvelle injection de 1/3 de c.c. de la solution.

A 4 h. 31', l'animal se plaint et paraît inquiet : il y a seulement quelques oscillations peu importantes dans la courbe manométrique.

A 4 h. 34', la pression : 188 mm.
le pouls : 96 p.
la respiration : 24.

Par moments, sur le tracé pneumographique, on voit de petites secousses, d'ailleurs peu accusées, qui proviennent des mouvements de défense, et sont indépendantes de l'action médicamenteuse.

A 4 h. 40', nouvelle injection de 2/3 de c.c. *(Dose totale : 1 c.c. 1/3.)* On constate seulement, après l'injection, une tendance du pouls à exagérer son ralentissement : on compte 72 pulsations, avec une pression moyenne de 178 mm.

A 4 h. 45', les accès cloniques commencent violemment, et les accidents du pouls prennent un peu plus d'amplitude. Pendant ces accès, qui se continuent presque sans interruption, la pression s'élève à 218 mm., le pouls s'accélère sans s'affaiblir (120 p.) et la respiration devient irrégulière.

Pendant une période de repos, succédant à une crise, à 4 h. 50', on note :

Pression :	182 mm.
Pouls bi- ou trigéminé :	84 p.
Respiration ample et profonde :	12.

Une série de crises se succède, suivies des mêmes phases, et à 4 h. 35', en plein spasme tétanique, on injecte *très lentement dans la veine une solution de chloral au 1/5e*. (Le total du médicament qu'on doit administrer est de 4 grammes.)

L'injection a duré environ *3 minutes :* les premiers effets de son introduction ont porté sur la pression qui, de 196 mm., est *tombée progressivement à 118*. La respiration, d'abord ample et profonde, s'est accélérée et est devenue superficielle (48). Pendant que la pression baissait, *le pouls se ralentissait*, et ses accidents prenaient une grande énergie. A un moment donné, on ne compte que *66 pulsations* à la minute, mais ceci est très passager et peu après, l'animal étant profondément endormi montre un *pouls faible et accéléré (120 p.)*. La pression est descendue et stable à 116 mm., avec 36 respirations par minute.

Le sommeil ne se prolonge que peu. A 5 h. 17', l'animal commence à se plaindre et la pression s'élève, mais *les crises ne réapparaissent pas avec le réveil*. Tenant à endormir profondément le sujet, pour le soumettre à une nouvelle dose de picrotoxine, on injecte encore *3 gr. de chloral*.

A 5 h. 21', sommeil très calme, profond, avec 48 respirations, une pression de 110, et 180 pulsations carotidiennes, faibles et misérables.

A 5 h. 26', l'animal endormi reçoit dans la veine *5 milligr. de picrotoxine*, qui ne produisent aucun effet.

A 5 h. 50', le sommeil est toujours calme et profond et tel qu'il s'observe chez les sujets simplement chloralisés. La pression s'est un peu relevée (118 mm.), les pulsations (102) ont plus d'énergie, la respiration (24) est calme et de caractères normaux.

Au cours de l'expérience, le chien a eu des défécations, de la salivation; lors de la première injection de chloral, il s'est produit une miction.

Avec plus de *0,01 centigr. de picrotoxine, le sujet n'a pas présenté une seule crise convulsive.*

On l'a conservé 2 jours, très déprimé : il a eu de la *diarrhée*, de l'*hématurie* et un ensemble de symptômes rappelant ceux de l'auto-intoxication.

On l'a ensuite sacrifié. *A l'autopsie*, on trouve un intestin extérieurement rosé, mais dont la muqueuse est d'aspect normal. Le sang est très noir, la rate de teinte foncée, le foie normal. Pas d'infarctus dans le rein. La vessie contient une urine encore un peu hématique ; *sa muqueuse est normale*. Les poumons sont exsangues.

2° *Teinture de coque et chloral.*

Expérience LXXI.

Chienne de chasse, de 15 kilogr. Au début de l'expérience, après installation du dispositif ordinaire, on inscrit les normales :

Pression : 151 mm.
Pouls : 90 à la minute.
Respiration : 12 » »

A 10 h. 15', on injecte dans la jugulaire 1 c.c. 1/3 de teinture de coque au 1/4 : rien de particulier.

A 10 h. 21', miction et plusieurs défécations : la salivation est exagérée.

Pression à 157 mm.

Pouls, sensiblement ralenti, n'a que 48 pulsations.

La respiration est également ralentie notablement, mais l'animal n'a pas encore eu de crises.

A 10 h. 24', apparaissent quelques secousses, qui troublent la respiration : la pression tend à s'élever (166 mm.) Les pulsations sont plus énergiques (42) et offrent des irrégularités de rythme.

A 10 h. 28', spasme tétanique très violent. Le pouls, très accéléré, s'affaiblit (180 p.) : la pression atteint 252 mm.

A 10 h. 30', à la suite d'un grand accès de tétanisme, la respiration devient ample et profonde (12 à 16), le pouls prend de grandes impulsions (72) et la pression se tient à 164 mm.

A 10 h. 30', on commence à injecter *lentement* du *chloral* dans la veine (solution au 1/5e). Dès l'arrivée du médicament dans l'appareil circulatoire, on voit la courbe de pression descendre d'une façon ininterrompue, de 164 mm. à 106 mm. En même temps, le pouls perd de son amplitude, sans s'accélérer cependant, du moins au début, car, à 10 h. 33', à la fin de chloral (4 gr.), on compte 150 pulsations.

La pression est à 98 mm. seulement.

La respiration est superficielle et accélérée (36).

36 secondes environ après l'injection de chloral, on voit sur le tracé des menaces de syncope, traduites par une respiration très superficielle, presque nulle, avec des intermittences du pouls et une chute de presssion jusqu'à 56 mm.

Cependant les crises ont totalement disparu, l'animal dort parfaitement, et, à 10 h. 46', en plein sommeil calme, on a :

Pression : 98 mm.
Respiration : 16 à 18, très régulière.
Pouls : 126, un peu faible, en plateau.

L'expérience est arrêtée. La chienne, mise à terre, a dormi pendant une heure, sans incident ni accident. Le réveil a été celui ordinaire du chloral, sans crise ni spasme. Dans la soirée, on trouve l'animal debout, un peu déprimé, mais indemne de tous accidents convulsifs.

L'animal est conservé au laboratoire ; il est rétabli 3 jours après.

Il faut remarquer que, dans ce dernier cas, la dose de poison était faible : le chien précédent, picrotoxiné à plus haute dose, livré à lui-même, n'eût pas résisté. Il n'en est pas moins vrai que le chloral se montre manifestement le plus efficace des médicaments qu'on puisse employer isolément.

L'atropine étant, comme nous l'avons dit plus haut, un antagoniste *faux* de la picrotoxine, nous n'avons jamais supposé qu'on pût en attendre légitimement quelque résultat. L'essai suivant n'a que le caractère d'une donnée expérimentale intéressante.

Expérience LXXII.

Un petit chien loulou, de 15 kilogr., a reçu dans le *tissu conjonctif sous-cutané*, depuis 1 h. 45', *0,10 centigr. de picrotoxine.*

Au moment où on le met en rapport avec les appareils inscripteurs de la *respiration et du pouls*, il est en pleine période de crise, avec des spasmes tétaniques fréquents. *La respiration, très agitée pendant* les accès, devient ample et profonde, dans les intervalles de repos (24). Pouls plein, à 132.

A 6 h. 35', lors d'une série de crises caractéristiques, on injecte très lentement, dans la jugulaire, *13 milligr. de sulfate d'atropine. L'injection est commencée depuis* 5 secondes, lorsqu'on voit le pouls *s'accélérer considérablement et passer de 114 à 288.*

Mais les *mouvements cloniques continuent* de plus belle ; la respiration est très accélérée.

A part l'état du cœur, rien n'est changé, sauf cependant que la *sécrétion salivaire* fait place à la sécheresse de la bouche.

Sans avoir la valeur d'un antagoniste, l'atropine remplit donc bien le rôle que nous lui demandions, à savoir *combattre utilement les manifestations périphériques* de la picrotoxine, et parer au danger immédiat qui résulte de l'*affaiblissement du cœur.*

Il y a lieu, par conséquent, de lui garder la place que nous lui avons faite dans la combinaison médicamenteuse que nous proposons, mais sans oublier que, chez l'homme surtout, elle n'y doit entrer qu'en *proportions très modérées.*

Voyons maintenant l'effet de cette combinaison :

Expérience LXXIII. (Suite de l'Expérience XXXII.)

On se souvient que l'animal qui fait l'objet de cette expérience était en pleine période convulsive lorsque nous l'avons abandonné, sous le coup d'accidents picrotoxiques

aigus, produits par une dose de *0,005 milligr. de picrotoxine*, injectés dans la veine depuis *20 minutes*.

En cette situation, à 10 h. 4', on injecte sous la peau *0,30 centigr. de morphine*.

A 10 h. 10, pendant une phase de calme qui succède à une crise très violente, et offre les caractères sus-indiqués, on injecte très lentement dans la veine *0,01 centigr. de sulfate d'atropine*.

12 secondes se sont à peine écoulées depuis le commencement de l'injection, qui en a duré 28", que le cœur s'est brusquement accéléré, *passant de* **102 à 312** *pulsations*.

La pression s'élève elle-même de 168 à 210 mm.

La respiration n'est pas modifiée.

A 10 h. 18', soit 14 minutes après l'injection de morphine et 8 après celle d'atropine, l'animal est toujours très agité. Il présente, par instants, des mouvements cloniques, et prend un *accès tétanique* d'une grande violence, avec accélération considérable de la respiration, qui prend le *type polypnéique franc*.

Le cœur s'accélère, et la pression monte à 268 mm., oscillant pendant toute la durée de l'accès autour de 244 mm. Cette crise, qui a duré près d'une minute, a été suivie d'une phase de calme, avec respiration un peu accélérée et pression retombée.

L'animal est toujours agité, avec, par moments, de petites secousses. Il est cependant plus calme qu'après l'injection de morphine.

A 10 h. 22', profitant d'une phase d'accalmie, la pression étant de 226, et le pouls à 300, on injecte lentement dans la veine la solution de chloral. On observe alors une chute lente et progressive de la pression qui, *après injection de la dose totale de 3,50 gr., atteint 88 mm.*

Les pulsations conservent *le rythme moins accéléré (222) sans s'affaiblir*; la respiration reste seulement superficielle, sans amplitude, à 42.

L'animal est laissé dans cette situation, profondément endormi. *Les crises ont complètement disparu*; la cornée est presque insensible.

A 11 h. 20', dans ce sommeil profond, on compte, en terminant l'expérience, *252 pulsations faibles, 72 respirations superficielles*, et une *pression de 96 mm.*, sans aucune oscillation.

A 5 h. du soir, le chien dort toujours : la respiration est devenue lente, *le pouls est à 135*.

III. — ANTIDOTISME CHIMIQUE DU PERMANGANATE DE POTASSE ET DE LA PICROTOXINE.

On sait que le permanganate de potasse a été conseillé, à titre d'antidote chimique, pour combattre les effets de la strychnine, de la morphine et de certains venins. Nous sommes partis de ces données pour tenter son action possible sur la picrotoxine.

D'abord à l'état de mélange *fait préalablement*, in vitro :

Expérience LXXIV.

I. — A un *cobaye* on injecte un *mélange de 2 c.c. de solution hydro-alcoolique de picrotoxine*, avec *un c.c. de solution* à 5/1000 de permanganate de potasse.

Il ne se produit aucun trouble toxique.

II. — A un *2e cobaye* on injecte *un mélange* de 10 c.c. de la même solution avec 5 c.c. de permanganate. Après 20 minutes, on voit se produire des troubles respiratoires, gêne motrice, dépression; pas de crises ni de spasmes. La mort a lieu le lendemain, sans manifestations picrotoxiques.

Expérience LXXV.

Une chienne de chasse, jaune, pesant 15 kilogr., reçoit à 3 h. 47′ en injection intraveineuse *un mélange* de 3 c.c. de solution picrotoxique à 1/2 % et de 2 c.c. de permanganate à 5/1000.

A 4 h. 40′, il ne s'est encore rien produit : aussi se décide-t-on à injecter un nouveau mélange de 6 c.c. de solution (0,03 centigr. de picrotoxine) avec 2 c.c. de permanganate.

A 4 h. 50′, il se produit des secousses convulsives.

A 5 h. 50′, les crises ont cessé, et la chienne est couchée, assez calme et tranquille.

Essayons maintenant de faire le mélange dans l'organisme :

Expérience LXXVI.

A) Un chien de chasse de 14 kilogr., vieux et atteint de bronchite, reçoit en injection dans la jugulaire : d'abord 4 c.c. de teinture de coque au 1/4, puis aussitôt après, par la même aiguille, 3 c.c. de solution de permanganate à 5 ‰.

Moins de 3 minutes après, *les crises sont caractéristiques.*

B) Chez un petit chien de 8 kilogr. on injecte de la même façon immédiatement successive, dans la jugulaire, 2 c.c. de solution hydro-alcoolique et 2 c.c. de permanganate.

Tableau d'intoxication picrotoxique complet. Résultat parfaitement négatif.

La *neutralisation chimique,* possible in vitro, est donc impossible dans le milieu intérieur, et inutile à tenter après absorption.

Cependant, dans l'estomac ou le tissu conjonctif, son application pourrait être utilisée pour neutraliser un excès de poison non encore absorbé.

Applications thérapeutiques de la coque du Levant et de la picrotoxine.

Les propriétés toxiques de la Coque l'ont depuis longtemps désignée à l'empirisme comme antiparasitaire ou insecticide, et c'est là en effet la moins contestable de ses applications à la thérapeutique. Dès 1729, Codronchius recommandait contre la phthiriase de la tête la poudre de coque mélangée à du saindoux et à de la poudre de pommes de terre. En Allemagne, où cet usage s'est conservé, on la nomme pour cette raison « Laüsekörner ». La pommade de Jäger, employée contre le prurigo, contient de la picrotoxine.

Les mêmes raisons l'ont fait préconiser contre les vers intestinaux et diverses teignes. Il est permis de penser qu'il serait plus prudent de rechercher le même résultat à l'aide de moyens moins suspects.

La question devient plus délicate et plus compliquée si nous passons

à la thérapeutique interne. Depuis les Hindous, qui en faisaient la « radix omnia sanans » le topique des ulcères aussi bien que le remède des fièvres, elle a été usitée dans les affections les plus diverses, hystérie, hydrophobie, typhus, avec des résultats difficilement appréciables.

Certains médecins l'emploient actuellement comme succédané du colombo dans les dyspepsies atoniques (RENAUT), ce qui constitue un traitement, sinon efficace, ce que nous ignorons, du moins rationnel, si l'on tient compte de la parenté botanique des deux plantes et des propriétés excito-motrices de la picrotoxine.

GÜBLER, se basant sur son électivité, eut l'idée d'administrer la picrotoxine à une femme atteinte de paralysie labio-glosso-laryngée. Il y eut une amélioration passagère; mais on sait d'autre part que la marche de cette affection peut être entrecoupée de rémissions... *post hoc?*

Ailleurs nous trouvons ce médicament employé contre la dysménorrhée douloureuse et la céphalalgie (JACOBI(1)), contre les sueurs cachectiques. HENRY et W. MURREL en 1882, SÉNATOR en 1886, auraient obtenu dans ce dernier cas des succès par ce médicament. Nous ne voyons pas bien dans ses propriétés physiologiques ce qui peut justifier cette application et faire considérer la picrotoxine comme un anhydrotique.

Il est vrai que, si la thérapeutique avait attendu d'être physiologique, elle aurait de grandes chances de ne pas être ou d'être peu : elle doit trop à l'empirisme pour le renier.

Nous devons cependant reconnaitre que la coque du Levant n'est entrée sérieusement dans l'arsenal thérapeutique que sous le patronage de la physiologie expérimentale, avec le travail de PLANAT.

Se basant sur les conceptions théoriques qui résultaient de ses expériences, électivité bulbaire et sédation vaso-motrice, considérant d'autre part que le bulbe est le « nodus epilepticus » (BROWN-SÉQUARD) et que l'attaque épileptique a pour corrélatif nécessaire un trouble de la circulation capillaire du foyer pathologique, il conclut à la légitimité de l'emploi de la picrotoxine en pareil cas.

Les applications faites parurent confirmer la théorie : aux cas de PLANAT, DUJARDIN-BEAUMETZ ajouta l'observation d'un malade guéri par ce moyen d'une épilepsie alcoolique(2).

---

(1) Cet auteur note même chez ses malades un ralentissement du pouls avec les doses faibles, et une accélération avec les doses *fortes* (?)

(2) CORNET (Therap. Monatsh., 1891) a rapporté aussi des observations d'épileptiques améliorés par des doses de 1 à 4 milligr. pro die.

Bref, PLANAT se crut en droit d'affirmer des propriétés anticonvulsivantes, utilisables dans la plupart des névroses convulsives, éclampsie, tétanie, chorée, convulsions infantiles, épilepsie surtout.

A la suite de ses recherches ultérieures sur la ménispermine, dont il a été question plus haut, cet auteur a été amené à modifier un peu sa conception thérapeutique, et à attribuer, de par l'expérience, une efficacité plus grande dans le traitement des névroses susdites, à la teinture de coque qu'à la picrotoxine. « D'où cette déduction que la présence de la » ménispermine dans la teinture pourrait bien être la cause de cette » supériorité, réserve faite toutefois au sujet de la paraménispermine et de » l'acide hypopicrotoxique, qui s'y trouvent également (1) », mais dont les propriétés sont encore inconnues.

Nous sommes heureux, du reste, de pouvoir donner l'expression exacte de ses opinions actuelles, en citant in-extenso la note inédite qu'il a bien voulu nous adresser à ce sujet. Elle a l'autorité d'une expérience clinique de plus de 20 années et d'une compétence unique en la matière, puisqu'on doit à cet auteur les travaux les plus importants publiés jusqu'à ce jour sur le sujet qui nous occupe :

« Dans mes recherches physiologiques et thérapeutiques sur la picrotoxine, j'ai divisé les cas d'épilepsie traités en guéris, améliorés et rebelles. Je ne puis que confirmer ici le maintien de cette division, en y ajoutant quelques remarques inspirées par une pratique déjà longue. Elles porteront d'abord sur le médicament et ensuite sur ses indications dans les formes diverses de l'épilepsie.

» Pharmaceutiquement, je donne la préférence à la teinture de coque sur la picrotoxine en ce sens qu'elle m'a donné des résultats plus certains et plus nombreux. Je crois que cela tient à ce que la teinture contient plusieurs principes dont l'activité, encore peu connue, n'est pas étrangère à cette différence d'effets. Parmi ceux-ci, il convient de citer en premier lieu la ménispermine, dont l'étude, publiée par moi en 1870 dans le Nice médical, n'a été communiquée à l'Académie de médecine qu'en 1897, et deuxièmement, la paraménispermine. En troisième lieu, la teinture contient aussi l'acide hypopicrotoxique, sur les propriétés duquel je ne puis formuler aucune opinion, n'ayant jamais pu m'en procurer, malgré toutes les démarches que j'ai pu faire auprès des grandes maisons de produits

(1) Cette appréciation, comme la note qui suit, sont inédites. Elles nous ont été confiées par le Dr F. PLANAT, médecin en chef de l'Asile de St Pons, près de Nice.

chimiques. Qu'est, au fond, cet acide en tant qu'origine et activité, je ne sais trop. Peut-être s'agit-il là d'un simple reliquat d'oxydation formé au cours de l'extraction de la picrotoxine, laquelle, considérée par certains chimistes comme un corps neutre, a pu se prêter néanmoins à des transformations atomiques. Quoi qu'il en soit de cette hypothèse, on a le droit, jusqu'à preuve contraire, d'accorder à ce principe un rôle d'une certaine importance dans les effets de la coque du Levant.

» Quant à la ménispermine, dont l'activité a été scientifiquement définie par moi, dans ses analogies et différences vis-à-vis de la picrotoxine, je crois qu'il y a lieu de la considérer comme un complément, peut-être comme un correctif de cette dernière. Rien à observer sur la paraménispermine, que je n'ai d'ailleurs pas pu me procurer.

» Plusieurs années après la publication de mon mémoire sur la picrotoxine, ayant eu, comme je l'ai dit plus haut, l'occasion de constater l'activité de la ménispermine et de passer de nouveau en revue mes observations, j'ai pu constater, dans l'ensemble, la supériorité thérapeutique positive de la teinture.

» Mais, comment, objectera-t-on, expliquer cette particularité, la ménispermine n'agissant que dissoute et hypodermiquement? A cela, je ne puis répondre que par l'exposé des faits, laissant à d'autres le soin d'interpréter cette activité spéciale et cette différence d'action. Pour moi, j'admets volontiers qu'elle est due à une combinaison des deux substances, l'une, la picrotoxine, étant susceptible de jouer le rôle d'acide à l'égard de l'autre?

» Quels sont maintenant les cas d'épilepsie où l'administration de la coque du Levant a quelques chances de produire des résultats avantageux? C'est dans les formes récentes, où l'hérédité n'est pour rien, non symptômatiques et sans relations avec des troubles mentaux. Certains cas d'origine réflexe sont améliorables. Je n'ai pas de documents relatifs à l'épilepsie jacksonnienne, mais j'ai enrégistré des guérisons assez rapides de chorée vulgaire et surtout de contracture des extrémités. »

Quant à nous, étant données la difficulté et l'incertitude d'expériences cliniques dont le contrôle reste toujours incertain, et dont la pratique même est délicate et mal acceptée, nous n'avons pas cru pouvoir tenter utilement des applications.

Autant il est facile en effet de réaliser quelques essais et de produire quelques observations, plus ou moins démonstratives, suivant la façon dont on les présente, autant il est difficile et long d'établir scientifiquement

la valeur thérapeutique d'un médicament, surtout lorsqu'il s'agit d'une substance aussi peu maniable que la picrotoxine.

Quiconque a fait l'expérience de la clinique sait, et l'incertitude des résultats constatés hâtivement, et l'obscurité des causes en fait d'amélioration et d'aggravation, et les écueils des appréciations, souvent subjectives et précaires, toujours individuelles.

Pour ces raisons, nous avons pensé que les quelques applications à la pathologie que nous pourrions tenter nous apporteraient peu de clarté, et risqueraient d'enlever à notre travail le caractère de certitude scientifique que nous étions désireux de lui donner; aussi avons-nous préféré faire appel, sous ce rapport, à l'expérience clinique qui a la sanction du temps et dont nous avons rapporté les résultats.

Nous les commenterons peu, étant convaincus que le fait domine la théorie, en matière de thérapeutique surtout.

Mais, à vrai dire, si, nous basant sur nos recherches, nous cherchons à en dégager l'impression, nous devons constater que cette impression est mauvaise.

Nous n'avons certes pas, vis à vis de la thérapeutique, de défiance systématique; mais nous estimons qu'un médicament toxique a peu de chances d'être utilisable, s'il ne se trouve parmi ses propriétés physiologiques des aptitudes diverses, d'apparence indifférente, et s'exerçant graduellement sur l'un ou l'autre des appareils organiques. La *multiplicité des électivités donne la valeur du remède*, car ce sont ses effets physiologiquement accessoires que la thérapeutique met à profit, selon ses indications spéciales, les graduant ou les variant à son gré par *le moyen de la dose,* mais se gardant toujours de l'action essentielle nuisible, qu'elle redoute, « tournant » pour ainsi dire le poison, arme entre ses mains, mais arme dangereuse. Il serait facile de multiplier les exemples; citons au hasard la cocaïne, la belladone et l'atropine, médicaments dont l'électivité première périphérique est seule utilisable, et dont on évite avec soin l'électivité secondaire essentielle, paralysante, qui s'adresse aux centres nerveux.

« Les médicaments, a dit Cl. Bernard, sont des scalpels profonds. » La picrotoxine est le scalpel du bulbe. Tous ses effets se concentrent sur cet organe et on ne lui découvre point d'effets initiaux ou secondaires autres que sa redoutable action bulbaire. Son effet est dangereux ou nul. Il y a une dose toxique, mais pas de dose médicamenteuse. La strychnine, qui se rapproche d'elle par les propriétés convulsivantes, s'en éloigne par des caractères de *généralisation* au système nerveux, et, *pour cette cause*, est utilisable : elle a une *dose convulsivante qui n'est jamais mortelle :* aussi

TROUSSEAU demandait que, dans la chorée, on l'administrat à dose convulsivante.

Qui oserait proposer pareille chose avec la picrotoxine? Sa place n'est clairement indiquée que dans les traités de toxicologie.

Il est cependant un essai, qui n'a pas été tenté encore, et que justifieraient les aptitudes physiologiques de la picrotoxine, ralentissant du cœur et constricteur énergique des vaso-moteurs. Nous voulons parler de son application possible au traitement de la maladie de Basedow. Cette application, que nous ne pouvons actuellement que signaler, de par des données théoriques, nous avons dessein de la réaliser ultérieurement à l'occasion, avec la prudence qui convient, et sans escompter trop des résultats qui peuvent faire défaut avec les doses faibles, ou varier de l'état sain à l'état pathologique.

D'une façon générale, nous voyons à l'emploi thérapeutique de la picrotoxine plus de dangers que de bénéfices probables. C'est pourquoi nous avons estimé que, en ce qui la concerne, la meilleure thérapeutique à étudier était celle de ses antagonistes, et nous savons maintenant qu'elle en craint peu.

Conclusions.

I. — Un premier fait ressort de nos recherches et doit être mis en évidence; c'est le suivant. En ce qui concerne les caractères toxiques, si, avec la coque du Levant, d'autres influences s'exercent que celle de la picrotoxine, ces influences sont assez secondaires, surtout dans l'empoisonnement aigu. Chez le chien, chez la grenouille et chez les poissons, par la simple observation des manifestations apparentes ou par l'étude graphique des modifications nerveuses, cardiaques, circulatoires et respiratoires, on constate que les effets de la coque sont ceux de la picrotoxine, et réciproquement. S'il y a des différences, ce ne sont guère que des nuances et, *pratiquement,* il nous paraît difficile d'établir une distinction entre les effets d'une teinture de coque et ceux d'une solution de picrotoxine.

D'ailleurs la présence de la ménispermine, par exemple, qui figure en plus dans la teinture de coque ne saurait justifier, à elle seule, une particularité différentielle, car, de l'avis même de PLANAT, elle est d'une activité excessivement faible et, contrairement à ce que dit cet auteur, nous n'avons pas vu, avec la coque, des actions paralysantes plus accusées qu'avec la picrotoxine.

II. — La coque du Levant et la picrotoxine sont des poisons dangereux, et d'autant plus que, chez les mammifères, leurs électivités

premières se font presque exclusivement sur le bulbe. — Dans la production de leurs effets par ingestion, par la voie hypodermique ou par la voie veineuse, il est difficile de graduer les actions essentielles et de les faire apparaître modérément et progressivement.

III. — L'absorption et l'imprégnation de la coque et de la picrotoxine sont remarquablement lentes ; nos expériences nous en ont donné nombre de fois la preuve. — On voit, par exemple, que l'injection hypodermique de doses, qui peuvent être mortelles, ne détermine les premières manifestations qu'après 30 minutes, 1 h. ou 1 h. 45′, avec la picrotoxine ; 35 min., 1 h. 15′ ou 1 h. 25′ avec la coque. Dans notre mémoire sont rapportés des faits assez démonstratifs à cet égard ; ainsi, chez un cobaye qui a reçu simultanément de la picrotoxine et de l'apomorphine, on voit les effets de la seconde apparaître 5 minutes après l'injection, tandis que ceux de la première ne sont évidents qu'après 16 minutes.

L'injection intraveineuse, qui évite la phase d'absorption, donne la mesure de la lenteur de l'imprégnation. Une dose de teinture de coque ou de picrotoxine, qui, bien que modérée, doit être mortelle, ne produit absolument rien, au moment de l'introduction dans la veine. Suivant la dose il faut attendre 3, 4, 7 minutes, parfois davantage, pour voir apparaître les modifications cardiaques, et ce n'est qu'après 5, 8 ou 10 minutes que les troubles généraux se montrent.

Par comparaison, on voit sur nos tracés une injection veineuse d'atropine, à dose physiologique, provoquer les effets cardiaques de cet alcaloïde en 5 ou 6 secondes.

Il semble que, pour agir, la picrotoxine doive atteindre une sorte de niveau limite en dessous duquel elle ne fait rien ou peu de chose, mais au-dessus duquel ses effets sont peu maniables et difficiles à diriger. Cette particularité est en rapport avec la résistance habituelle des centres qu'elle impressionne et qui, même avec d'autres médicaments pouvant les atteindre secondairement, la morphine par exemple dans sa phase convulsive, ne se laissent imprégner que fort tard, alors que les actions cérébrales et médullaires sont depuis longtemps profondément établies.

IV. — Nous avons déterminé le coefficient toxique expérimental de la teinture de coque et de la picrotoxine, et nous avons constaté que, pour tuer 1 kilogr. de lapin, il faut 2,9 c.c. de teinture au quart, ou 0,0247 gr. de picrotoxine. En moyenne, 121,9 c.c. de teinture représentent 1 gramme de principe actif.

V. — La picrotoxine est un poison moteur. Depuis longtemps, les physiologistes et les thérapeutes en ont fait le type des convulsivants

bulbaires. A cet égard nos expériences confirment absolument l'opinion de PLANAT, CRICHTON-BROWN, VULPIAN, BÖHM, HEUBEL, RŒBER.

Nos essais chez le chien et chez le lapin nous ont démontré que, quand la moelle cervicale est transversalement et *complètement* sectionnée, les accès persistent dans les seules régions en relation avec le bulbe. Nous sommes revenus sur ce fait parce que nous savions que quelques auteurs le discutaient et, en l'étudiant, nous avons signalé des causes d'erreur pouvant conduire à des conclusions différentes, mais erronnées.

VI. — Cependant, chez les animaux à sang froid, nous avons observé d'autres particularités, assurément fort importantes, car elles nous apprennent que la picrotoxine peut avoir d'autres électivités.

Chez la grenouille, dont la vitalité résistante peut subsister d'une façon suffisante après la suppression des centres encéphaliques, y compris le bulbe, nous avons vu que, si les spasmes convulsifs d'origine bulbaire (et ils sont très typiques) font défaut, ils sont remplacés, après un temps plus long, par des accès de tétanisme, d'une toute autre nature, très soutenus, très caractérisés, qui persistent assez longtemps, jusqu'à la dernière période de paralysie totale qui précède la mort.

Conformément à l'opinion d'ORFILA, BONNEFIN, CAYRADE, LUCHSINGER, la picrotoxine a donc, sans aucun doute, des électivités médullaires, mais elles sont secondes et tardives. D'ailleurs, même chez la grenouille, quand l'animal n'est pas mutilé, la crise médullaire a rarement lieu ou n'est généralement qu'ébauchée. Les accidents bulbaires accaparent tout et épuisent l'animal, de telle sorte que, au moment où survient l'imprégnation de sa moelle, il est incapable de réaction soutenue et remplace la phase médullaire par une phase paralytique, prélude d'une mort plus rapide.

Chez les mammifères, il n'y a qu'une seule électivité prépondérante possible; c'est celle qui, pour eux, fait de la picrotoxine un convulsivant bulbaire exclusif. C'est l'action initiale uniquement importante, car l'animal succombe aux accidents primitifs ou arrive à la période finale de paralysie, avant que les effets excitants médullaires aient pu avoir la moindre chance d'être efficacement produits.

VII. — Chez les poissons comme chez la grenouille, avec la coque comme avec la picrotoxine, il y a lieu de distinguer deux périodes bien tranchées dans les manifestations; 1° une période d'excitation convulsive, d'autant plus accusée et prolongée que la dose est plus faible, et qui fait défaut chez les poissons anencéphales; 2° une période d'incoordination dépressive et paralytique, qui précède la mort.

VIII. — Contrairement à ROVIGHI et SANTINI, nous déclarons que

l'action de la picrotoxine ne se localise pas sur les centres moteurs corticaux. Chez les pigeons dépourvus de cerveau, les symptômes sont ceux que présentent les pigeons normaux, à cette différence près que les mouvements de tournoiement semblent plus précoces, plus durables et plus intenses. Les hémisphères paraissent plutôt avoir, au contraire, une influence modératrice sur les convulsions picrotoxiniques.

Nos expériences chez les pigeons dépourvus de cervelet nous apprennent que, si cet organe est nécessaire, dans l'exécution de certains mouvements coordonnés de la crise convulsive, il ne semble pas directement influencé par le poison.

IX. — Certaines observations de PLANAT paraissaient démontrer que le tissu musculaire peut être influencé par le contact direct de la picrotoxine. Nous avons entrepris une étude complète de cette question en nous aidant de la méthode graphique.

Or, de nos recherches faites dans des conditions aussi variées que possible, il ressort que l'action *directe* de la picrotoxine sur la fibre musculaire est nulle.

La secousse se modifie seulement quand le muscle, ayant conservé ses relations vasculaires et nerveuses normales, a participé à l'action convulsivante et aux contractions spasmodiques qui en sont la conséquence. On voit alors la courbe de la secousse prendre plus d'amplitude et la phase d'énergie décroissante s'allonger beaucoup. Il y a, dans cette modification, une combinaison curieuse des effets de la fatigue, traduits par l'allongement de la courbe, et d'une sorte d'accroissement de l'excitabilité, traduit par l'augmentation de l'amplitude. Cette modification de la secousse, une fois obtenue, persiste malgré la section du nerf moteur et la séparation du muscle d'avec les centres.

X. — L'étude graphique des modifications cardio-vasculaires et respiratoires de la picrotoxine et de la coque ne nous a pas montré de différence appréciable entre les deux agents.

A l'aide d'injections fractionnées et progressivement croissantes, nous avons constaté au début, chez le chien, des effets cardiaques de ralentissement et de renforcement, suivis, lorsque les doses sont trop fortes, d'effets contraires d'accélération avec perte sensible de l'énergie.

Ces actions ont leur origine dans les centres bulbaires et s'exercent très nettement par la voie des pneumo-gastriques. Quand nous sommes arrivés à la phase d'accélération, nous avons constaté la paralysie des terminaisons modératrices, traduite par l'inefficacité de l'excitation du bout périphérique des deux vagues.

La pression artérielle est modifiée plus tardivement que le cœur et, bien que relativement solidaire des actions qui portent sur ce dernier, elle subit des influences directes et assez indépendantes. La coque comme la picrotoxine élèvent la pression avec exagération périodique de l'hypertension au moment des crises.

Chez les chiens curarisés, la persistance de cette hypertension et l'observation de véritables spasmes vaso-moteurs démontrent que ces phénomènes n'ont pas leur origine dans la contraction des muscles de la vie de relation, et que le poison a sur les nerfs de la vie végétative une influence certaine.

Quand les doses sont élevées, l'élévation de la pression, qui, d'ailleurs, persiste assez longtemps, est remplacée par le phénomène inverse, et le niveau manométrique tombe.

XI. — La respiration est profondément troublée par les phénomènes convulsifs. Très irréguliers ou suspendus pendant les crises, les mouvements respiratoires augmentent ensuite d'ampleur et de profondeur dans les intervalles, et se ralentissent généralement pendant les périodes de calme.

XII. — Les effets sécrétoires de la coque et de la picrotoxine ont depuis longtemps intéressé les physiologistes et les médecins. Chez le chien nous avons vérifié l'hypersécrétion salivaire et intestinale; chez le cheval, l'hypersécrétion sudorale, salivaire et lacrymale.

Recherchant expérimentalement le mécanisme de ces modifications, nous avons acquis la certitude qu'elles ne proviennent pas d'actions directes s'exerçant à la périphérie, sur les éléments glandulaires, mais se rattachent aux actions centrales du principe actif.

XIII. — Au cours de nos recherches, nous avons fait l'autopsie de la plupart des animaux qui avaient servi aux expériences et avaient été tués par le poison; or, comme nos devanciers, nous n'avons rien observé de spécial et de pathognomonique, pouvant être attribué à la picrotoxine et servir, en quoi que ce soit, dans une recherche toxicologique ou médico-légale. Quant à l'investigation chimique, elle n'était pas de notre ressort, et, d'ailleurs, elle a été suffisamment étudiée par les spécialistes.

XIV. — Comprenant toute l'importance qu'il y avait à rechercher des antagonistes ou des antidotes pour un poison aussi dangereux que celui dont nous venons de nous occuper, nous avons entrepris, dans cette voie, des essais nombreux, dont les principaux figurent dans ce mémoire.

Sous l'inspiration de recherches antérieures aux nôtres ou guidés par nos idées personnelles, nous avons essayé un certain nombre d'agents :

Les principaux anesthésiques diffusibles, chloroforme, éther, amylène,

bromure d'éthyle, ont calmé les crises, plus ou moins rapidement, mais ils n'ont pas pu s'opposer à leur réapparition, au réveil.

Le chloroforme s'est montré particulièrement dangereux, pour les animaux empoisonnés par la picrotoxine.

L'apomorphine amorphe, l'aconitine, l'ésérine n'ont aucune influence sur la marche de l'empoisonnement.

La morphine ne calme pas les accès et, seule, ne peut pas les prévenir; en présence d'une intoxication grave, elle est inutile, à moins d'être injectée à doses massives, dangereuses par elles-mêmes et pratiquement inutilisables.

En tant que paralysant des terminaisons nerveuses intracardiaques, l'atropine pourrait être opposée à la picrotoxine; mais elle constitue surtout, pour elle, un antagoniste faux, la combattant hors de son champ d'action, en apportant obstacle aux conséquences de ses effets, plutôt qu'à ses effets eux-mêmes.

Employée avec modération, elle peut rendre des services dans les empoisonnements légers, mais n'est pas suffisante cependant. D'ailleurs, le phénomène de ralentissement cardiaque qu'elle doit prévenir n'est pas le plus dangereux et, seules, ses actions antisécrétoires et antipéristaltiques peuvent justifier son usage dans quelques cas.

Par contre, dans nos expériences, chez le chien notamment, le chloral s'est révélé comme le meilleur agent à opposer aux effets de la coque et de la picrotoxine.

Injecté dans une veine, à dose suffisante, il suspend les crises complètement et définitivement, fait tomber la pression, accélère le cœur, endort le sujet, dont le réveil est, après cela, généralement très simple et sans suites fâcheuses.

L'association de l'atropine et de la morphine au chloral pourrait sembler judicieuse, mais les résultats qu'elle nous a donnés, chez le chien, n'ont pas tous été heureux. Dans le cas particulier de la picrotoxine, on ne peut même pas espérer, seule considération qui recommanderait ce mélange, diminuer avec lui la dose de chloral à injecter.

Dans tous les cas, il ne faut pas oublier que le succès à attendre de l'usage de l'antagoniste exige une intervention prompte, hâtive et énergique.

XV. — Le permanganate de potasse qui peut neutraliser chimiquement la picrotoxine in vitro ou *dans les voies d'absorption,* n'a aucune influence sur le poison en circulation dans le sang.

XVI. — Quant aux usages thérapeutiques de la coque et de la

picrotoxine, nous avons cru devoir nous en rapporter à l'expérience clinique de ceux qui les ont tentés (1). Nos études physiologiques et toxicologiques ne nous ont pas encouragés à en chercher de nouveaux.

Si, par suite d'électivités multiples ou d'intensité différente, que ne possède pas la picrotoxine, il était possible de graduer les doses et les effets; si, en dehors de toute manifestation dangereuse, on trouvait véritablement des doses médicamenteuses assez élastiques, pour pouvoir être à la fois *efficaces et inoffensives,* il y aurait quelque espoir à fonder du côté des actions qui portent sur les organes de la vie végétative; sur les actions de ralentissement et de renforcement du cœur; enfin sur les effets vaso-moteurs.

Mais, à côté ou tout près de la modification utilisable, on trouve une épée de Damoclès, dont le fil est si fin que, *dans la pratique,* l'essai sur le malade est excessivement délicat et bien difficile à faire accepter.

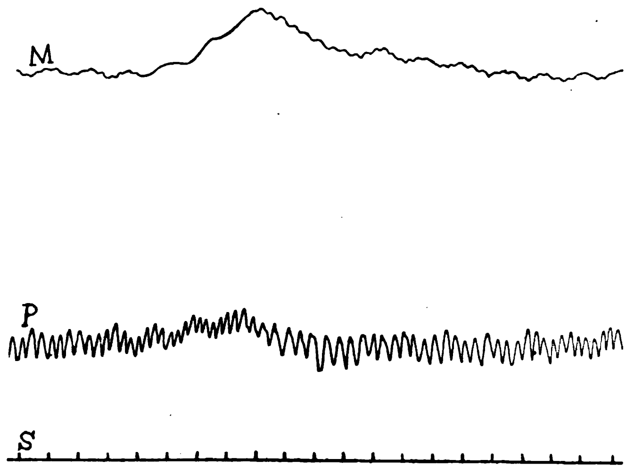
On a presque le devoir de s'abstenir, étant donné surtout que d'autres médicaments, qui ont fait leurs preuves, remplissent toutes les indications qu'on pourraient attendre de la coque du Levant et de son principe actif.

Une seule application qui pourrait, peut-être, être tentée utilement, mais avec prudence, est celle de la picrotoxine dans le traitement de la maladie de Basedow. Nous aurons probablement l'occasion d'y revenir.

Lyon, janvier 1900.

---

(1) Voir la note *inédite du* Dr PLANAT, p. 461.



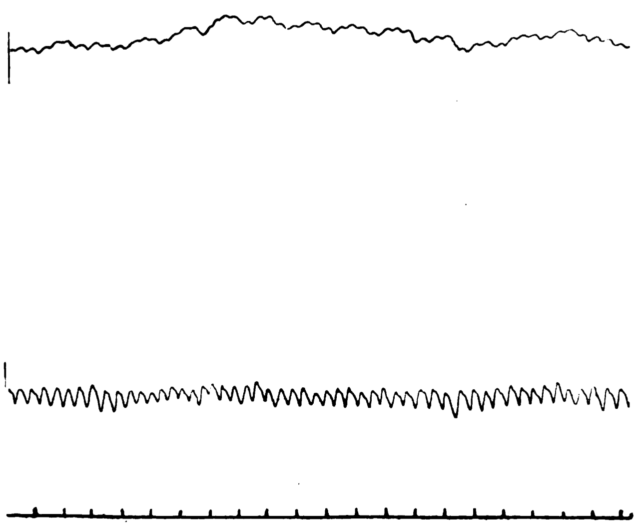
Expérience XXXIV. — Fig. 8. — Tracé pris sur un chien curarisé, avant l'injection de picrotoxine.

M — Pression carotidienne.

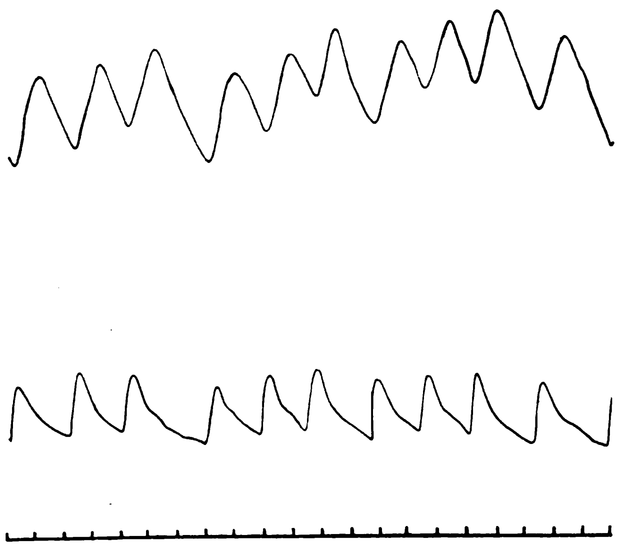
P — Sphygmographe.

S — Secondes, zéro pour la pression.

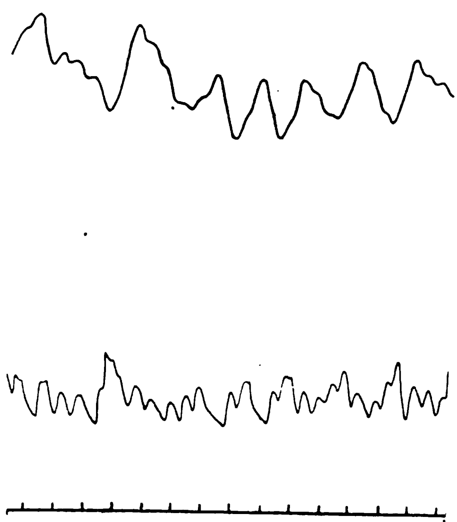
(Réduction 1/3.)



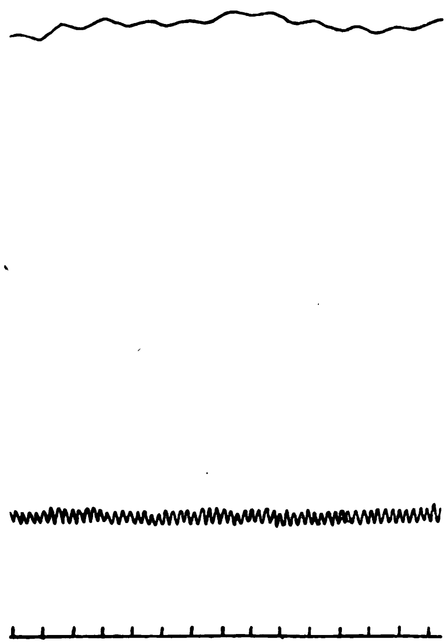
Expérience XXXIV. — Fig. 9. — L'animal a reçu, en plusieurs fois, 0,01 centigramme de picrotoxine. — Comparer avec fig. 8.



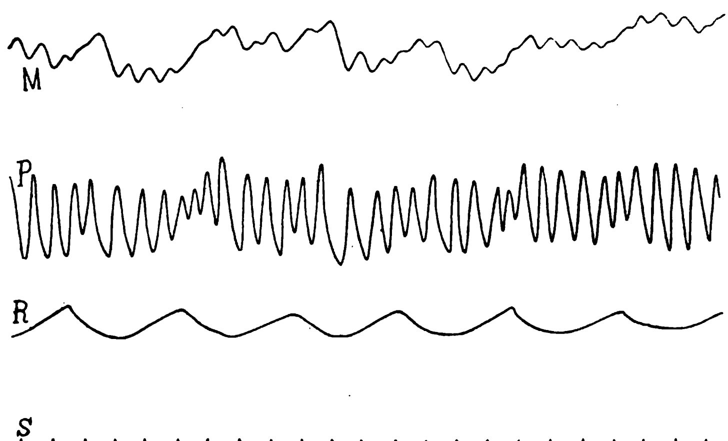
Expérience XXXIV. — Fig. 10. — Les injections de picrotoxine sont commencées depuis 25 min. Les impulsions sphygmographiques ont pris une énergie considérable.



Expérience XXXIV. — Fig. 11. — La dose de picrotoxine est portée à 0,015 milligr. — Comparer avec fig. 8.



Expérience XXXIV. — Fig. 12. — Quarante-cinq minutes après la première injection ; l'animal a reçu 0,015 milligr. La pression artérielle est très élevée.



Expérience XLVII. — Fig. 13. — Tracé normal pris chez un chien avant l'injection de teinture de coque.

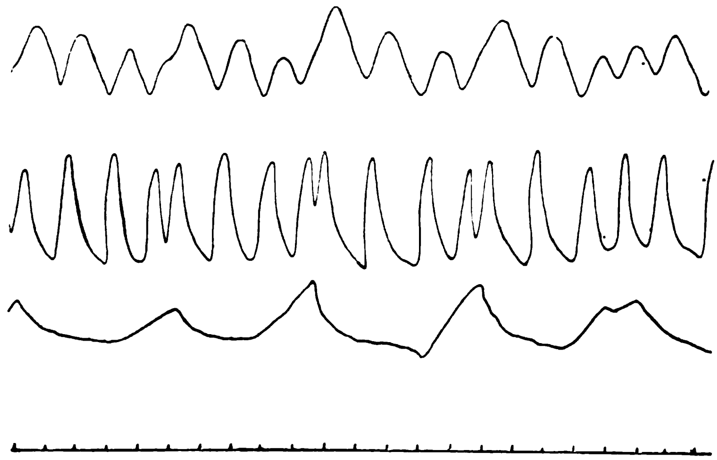
M — Pression carotidienne.

P — Sphygmographe.

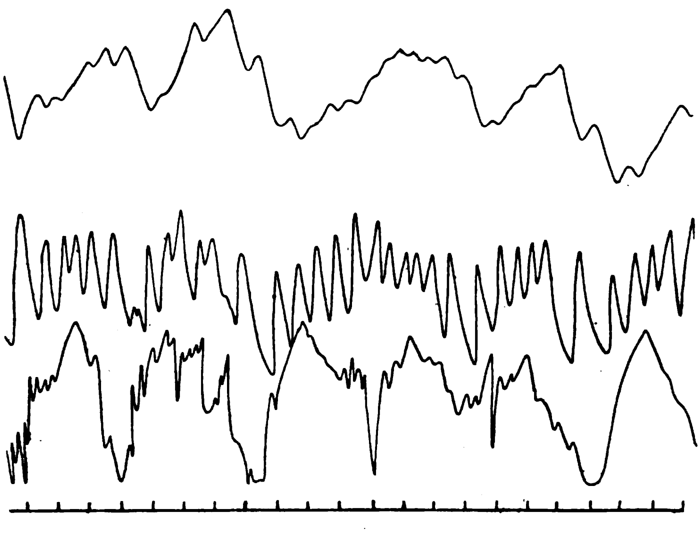
R — Respiration.

S — Secondes, zéro pour la pression.

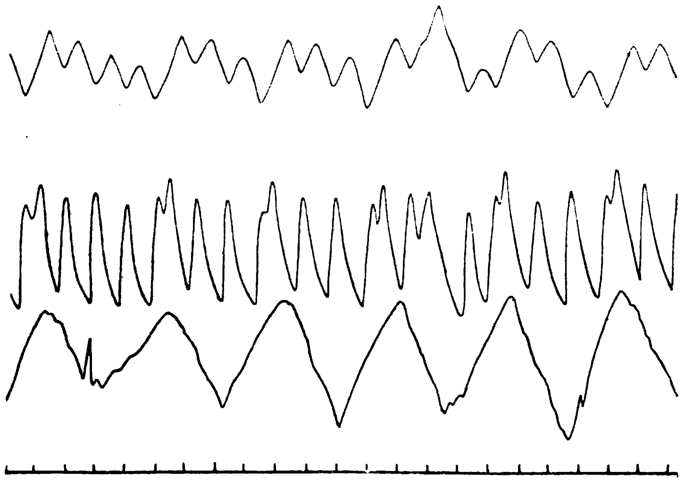
(Réduction 1/3.)



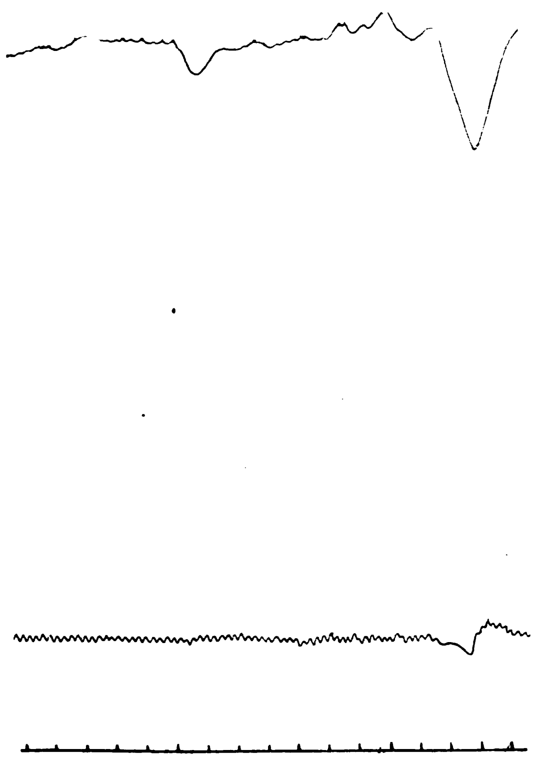
Expérience XLVII. — Fig. 14. — Tracé pris 15 minutes après une injection de teinture de coque. — Comparer avec tracé normal, fig. 13.



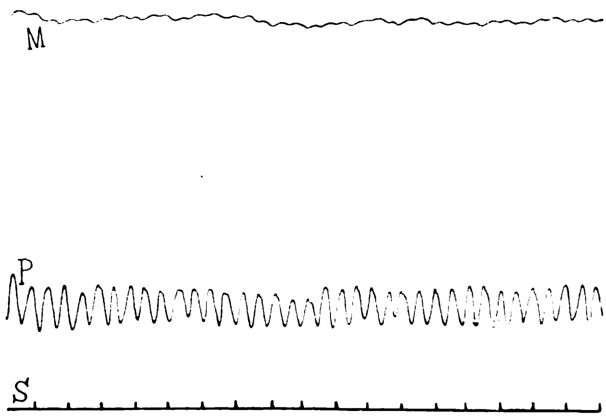
Expérience XLVII. — Fig. 15. — Vingt-deux minutes après l'injection ; phase convulsive.



Expérience **XLVII.** — Fig. 16. — Trente cinq minutes après l'injection de teinture de coque. — L'animal est assez calme et ne présente que des secousses passagères.



Expérience XLIX. — Fig. 17. — L'animal a reçu, en plusieurs fois, 4 c.c. de teinture de coque. — Grande hypertension. — Comparer avec fig. 13.



Expérience XLIX. — Fig. 18. — Tracé normal, avant l'injection de teinture de coque. — Chien curarisé.

M — Pression.
P — Pouls.
S — Secondes.
(Réduction 1/3.)

TRAVAIL DES LABORATOIRES DE CHIMIE BIOLOGIQUE ET DE BACTÉRIOLOGIE DE L'UNIVERSITÉ DE LOUVAIN.

Etude sur la répartition de l'antitoxine diphtérique dans les groupements albumineux du sérum

PAR

M. IDE, professeur à la faculté de médecine. & A. LEMAIRE, assistant à l'institut de bactériologie.

Depuis la découverte des sérums antitoxiques par BEHRING et KITASATO, les bactériologistes se sont moins préoccupés de connaitre la nature chimique des antitoxines, que d'agrandir le domaine de la sérothérapie par la découverte de nouveaux sérums.

La solution du problème aurait cependant une portée très considérable, tant au point de vue doctrinal que thérapeutique.

A ne considérer que ce dernier point de vue, la notion exacte de la nature intime de l'antitoxine apparaît inséparablement liée au procédé qui nous permettra de l'isoler. Or, dans l'hypothèse, personne ne peut mettre en doute les nombreux avantages que présenterait l'emploi thérapeutique d'une substance chimique à fonction spécifique, complètement isolée des autres substances inutiles ou nuisibles que nous injectons encore en mélange dans le sérum.

Historique.

Si nous parcourons la littérature médicale, bien peu de travaux s'offrent à nous, qui aient pris ce genre de recherches pour objet.

TIZZONI le premier (1) jette quelque lumière sur un terrain alors

(1) VIRCHOW : Festschrift III, S. 48.

totalement inexploré. L'auteur, opérant sur l'antitoxine tétanique, constate la grande activité du précipité obtenu dans le sérum par l'addition d'une solution saturée de sulfate de magnésie à 30°. Pour TIZZONI, la substance antitoxique est une globuline ou bien une substance qui précipite en même temps qu'elle.

Dans le même ordre d'idées, BRIEGER et EHRLICH (1), dans leurs recherches sur le sérum du lait de la chèvre immunisée contre le tétanos, précipitent la presque totalité de la substance active par l'addition de 27 à 30 % de sulfate ammonique : l'action du filtrat est insignifiante. Quelle est la nature de la substance active obtenue dans ce précipité? Est-ce une albumine ou une substance entrainée mécaniquement avec cet élément? Les auteurs ne se prononcent pas à cet égard.

L'un des savants précédents en collaboration avec KOHN (2) continue plus tard ces mêmes recherches avec le même élément antitoxique. Ils soumettent d'abord le sérum du lait à une première précipitation par le sulfate ammonique. Le précipité est redissous et soumis à une nouvelle précipitation par l'acétate basique de plomb dans un milieu légèrement alcalin. Ce second précipité lavé avec une eau légèrement alcaline est reprécipité une deuxième fois par le sulfate ammonique, redissous à nouveau pour éliminer le sulfate de plomb formé et finalement soumis à une troisième précipitation par le sulfate ammonique. Pour se débarrasser de ce dernier sel, les auteurs suspendent le précipité obtenu en dernière analyse dans du chloroforme. Le sulfate ammonique se dépose au fond et peut être facilement séparé de la masse albumineuse.

Le précipité obtenu de cette façon se montre trois ou quatre cents fois plus actif que le sérum primitif.

Pour purifier davantage le produit ils le soumettent en dernier terme à trois précipitations successives par le chlorure de sodium, le phosphate sodique et le sulfate ammonique. Le second de ces trois précipités contient la grande majorité de la substance active.

Par toutes ces manipulations nouvelles, les auteurs ont concentré la masse des antitoxines, mais nous ne pouvons pas dire qu'ils aient éclairé davantage la nature chimique de ces éléments.

Nous ne sommes pas mieux renseignés par les travaux de BRIEGER et BOER (3) sur les sérums antidiphtérique et antitétanique. Ces auteurs ne

---

(1) BRIEGER und EHRLICH : Zeitschrift für Hygiene, Bd. XII.

(2) Zeitschrift für Hygiene, Bd. XV.

(3) Zeitschrift für Hygiene, Bd. XXI.

font en somme que concentrer encore leurs produits par des méthodes dans le détail desquelles nous ne pouvons pas entrer, mais pratiquement leurs résultats n'ont guère fait avancer nos connaissances sur la nature du produit spécifique contenu dans leurs précipités.

DIEUDONNÉ (1) est le premier auteur qui envisage systèmatiquement un élément déterminé du sérum : les globulines. Inspiré par un travail de SMIRNOW (2) qui attribuait aux globulines du sérum de cheval un pouvoir antitoxique, l'auteur s'est plu à rechercher la valeur qu'il fallait attribuer selon lui, à ces éléments et cela tant dans le sérum normal que dans le sérum antidiphtérique.

Il se procure les globulines par trois méthodes :

1° Par addition de sulfate de magnésie au sérum;

2° Par le passage à travers le sérum d'un courant d'acide carbonique;

3° Enfin en soumettant le sérum à la dialyse.

Le premier précipité est très actif, les deux autres le sont beaucoup moins. Comme l'auteur croit que ces trois méthodes précipitent les mêmes éléments, il conclut en refusant toute qualité antitoxique aux globulines.

En 1898, paraît enfin un travail de BELFANTI et CARBONE (3), travail très consciencieux dans lequel les deux auteurs italiens s'attachent à démontrer l'identité de l'antitoxine avec ce qu'ils appellent la globuline du sérum. Pour cela ils éliminent d'abord l'hypothèse d'un entraînement mécanique de l'antitoxine, en ajoutant du savon au sérum et saturant ensuite avec le nitrate de potassium qui précipite le savon sans l'albumine. Le précipité obtenu de cette façon se montre inactif.

Pour mettre alors en évidence les propriétés antitoxiques de ces soi-disant globulines, ces auteurs soumettent le sérum à des précipitations fractionnées à l'aide des sulfates ammonique ou de magnésie. Ils pèsent la quantité de globulines contenues dans chaque fraction et évaluent approximativement le nombre d'unités antitoxiques que doit contenir chacune de celles-ci en se basant sur les chiffres fournis par les globulines, le pouvoir antitoxique total du sérum étant connu. Si vraiment, antitoxines et globulines ne sont qu'une même substance, le nombre d'unités doit être proportionnel à la quantité de globulines contenue dans chaque fraction.

Ici les résultats ne furent plus complètement satisfaisants. Des trois fractions la première est faible et ne se montre pas exacte sous ce rapport;

(1) Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesuntheitsamte, Bd. XIII, Heft II.

(2) Arch. des sciences biologiques, 1895.

(3) Archivio per le scienze mediche, 1898.

les deux autres prouvent au contraire des relations assez intimes entre l'effet et leur cause présumée. En effet la deuxième et la troisième fraction peuvent être reprécipitées par fractions nouvelles, toutes les fractions conservent un pouvoir antitoxique proportionnel au poids de leur précipité.

Les auteurs concluent à l'identité de la substance antitoxique avec la globuline et expliquent l'irrégularité fournie, apparemment disent-ils, par la première fraction, par la présence hypothétique de plusieurs globulines dans les précipités. La première portion n'entraînerait que les globulines inactives, les deux autres contiendraient les globulines spécifiques. Mais les auteurs italiens ne peuvent pas pousser plus loin la réfutation qu'ils opposent aux résultats acquis précédemment par DIEUDONNÉ.

Comme on le voit une obscurité bien grande règne encore sur la nature des éléments antitoxiques. Les auteurs précédents n'osent pas se prononcer ou bien leurs affirmations sont contradictoires sous ce rapport.

Somme toute, les résultats acquis jusqu'à ce jour, peuvent se résumer comme suit :

1° Toute l'antitoxine se précipite par le sulfate de magnésie à saturation ou par le sulfate ammonique à la demi-saturation.

2° La substance antitoxique ne se laisse pas entraîner par des précipités étrangers obtenus au sein du sérum.

Malgré ces résultats la grande majorité des auteurs, même les plus illustres, BEHRING en tête, ne s'arrêtent pas à conclure sur ces simples faits acquis; au contraire, devant les contradictions apparentes, devant les résultats déconcertants, ils concluent que le principe actif du sérum, l'antitoxine, n'a aucun rapport ni avec les globulines ni avec aucune autre albumine.

Introduction.

Jusqu'en ces derniers temps, nos connaissances chimiques sur la nature des substances albuminoïdes contenues dans le sérum sanguin se réduisaient à deux groupes d'éléments :

1° Un premier groupe désigné sous le nom de globuline et comprenant une substance albumineuse précipitable dans le sérum en diluant celui-ci avec au moins neuf fois son volume d'eau distillée. On connaissait en même temps que ces globulines sont aussi précipitables, et même beaucoup plus commodément, par le sulfate de magnésie à saturation ou le sulfate ammonique à la demi-saturation.

2° Un second groupe, comprenant la masse albumineuse restante, non précipitable par ces moyens, et désigné sous le nom général de sérine.

La séparation des albumines n'allait pas plus loin.

Or, c'est le grand mérite d'HOFFMEISTER et de ses élèves d'avoir donné à la chimie une méthode capable de séparer nettement les diverses espèces d'albumine dans les milieux albumineux complexes.

Nous avons appliqué cette méthode à la séparation des albumines du sérum de cheval et grâce à elle, nous avons pu distinguer dans celui-ci les éléments suivants :

1° *Les globulines :* Celles-ci sont précipitables par différentes méthodes.

α) Par l'eau privée de sels (dialyse-dilution).

β) Par le sulfate d'ammoniaque dans la proportion de 16 % à 32 % de sa solution saturée. Cela veut dire que la précipitation des globulines commence au dessus de 16 % de la solution saturée, pour s'achever complètement à 32 %.

2° *Les albumines* A solubles dans l'eau, précipitables par le sulfate ammonique entre 26 % et 44 % de sa solution saturée, précipitables aussi par le sulfate de magnésie entre 50 % et 80 % de la solution saturée de ce sel.

3° *Les albumines* B solubles dans l'eau, solubles dans la solution saturée de sulfate de magnésie, précipitables par le sulfate ammonique entre 54 % et 72 % de sa solution saturée.

Ces trois espèces d'albumine sont complètement distinctes les unes des autres; redissoutes, elles se comportent toujours de la même façon et présentent vis à vis des sels précédemment nommés des limites de précipitation constantes.

L'isolement des différentes albumines est plus ou moins facilement réalisable suivant l'espèce que l'on veut obtenir à l'état de pureté.

Pratiquement il est de toute facilité de se procurer les albumines B. Quant aux globulines et aux albumines A, on ne les obtient pures qu'après des lavages longs et soigneux. En effet les précipités d'albumine jetés sur le filtre retiennent jusqu'à dix fois leur poids d'eau-mère et dès lors les précipités des albumines A, par exemple, contiennent toujours une certaine quantité d'albumine B dissoute dans cette eau. Sous ce rapport nous doutons fort que les observateurs précédents aient éliminé cette albumine de leurs précipités.

Enfin la séparation des globulines d'avec les albumines A n'a guère été obtenue par ceux qui avant nous ont étudié la nature chimique des antitoxines. Sous ce rapport BELFANTI et CARBONE ont soupçonné la vérité sans pouvoir la saisir : Ce qu'ils appellent globulines est le mélange des globulines et des albumines A. Quant à DIEUDONNÉ, la même erreur l'a conduit à des conclusions tout à fait défectueuses.

Recherches personnelles.

Pour mener à bonne fin ces recherches sur la répartition de l'antitoxine diphtéritique dans les groupements albumineux du sérum, nous avons uni nos efforts, l'un de nous se chargeant de la séparation chimique des élements, l'autre dirigeant la partie bactériologique du travail à l'institut de bactériologie.

Nous avons donc séparé les trois catégories d'albumine du sérum comme nous l'avons indiqué plus haut :

1° Les globulines ont été isolées par deux méthodes :

A) *La dilution du sérum :* Pour cela nous diluons 100 c.c. de sérum avec 9 fois son volume d'eau distillée. Les globulines précipitent abondamment. Nous portons alors le mélange dans la glace jusqu'à ce que le précipité se soit déposé. Le dépôt est effectué après 12 heures environ. Nous décantons alors soigneusement la partie restée claire et nous centrifugeons le dépôt pour le débarrasser de toute trace de sérum. Après centrifugation le dépôt adhère au fond du vase. Pour plus de sûreté nous le précipitons à nouveau dans l'eau distillée et le recentrifugeons. Le précipité lavé de la sorte deux ou trois fois est recueilli et dissous finalement dans la solution salée physiologique.

B) *Par addition de sulfate ammonique.* Pour cela nous précipitons d'abord en une fois globuline et albumine A par une demi-saturation de sulfate ammonique. Le précipité mixte recueilli sur un filtre est redissous dans une petite quantité d'eau distillée et nous en séparons les globulines par la dilution suivie de centrifugation, tout comme dans la méthode précédente.

2° *Les albumines* A sont isolées en recueillant le liquide précédent dépouillé des globulines. Nous nous assurons que celles-ci ont entièrement disparu par l'absence de trouble dans le liquide à n'importe quelle dilution. Il s'agit alors d'éliminer de ce milieu toute trace d'albumine B. Pour cela nous reprécipitons l'albumine A par une demi-saturation de sulfate ammonique, nous filtrons et nous lavons plusieurs fois le précipité avec une solution à demi saturée du même sulfate. Nous nous assurons que toute trace d'albumine B a disparu en saturant complètement le filtrat ou en l'éprouvant par les réactifs les plus sensibles de l'albumine tels que le ferrocyanure de potassium en solution acétique.

3° *Les albumines* B. Celles-ci s'obtiennent pures d'emblée en saturant de sulfate ammonique le filtrat d'un sérum dont nous avons préalablement enlevé l'albumine A.

Il était inutile d'aller plus loin et de chercher à isoler d'autres éléments

du sérum. Tizzoni, Brieger, Belfanti et Carbone ont suffisamment montré que les albumines en se précipitant entraînent tout élément actif.

Dès lors la première question qui se pose à l'esprit est la suivante : *L'antitoxine a-t-elle des rapports avec ces trois groupes ou se montre-t-elle exclusivement dans l'un des trois?*

Pour répondre à cette question nous avons employé la méthode de dosage du sérum antidiphtérique d'Ehrlich. Pour cela nos trois groupements albumineux sont isolés d'un sérum antidiphtérique dont le pouvoir nous est connu, et sont mis en solution. La teneur de ces solutions de globuline ou d'albumine A et B correspond exactement à la teneur de ces mêmes éléments dans une quantité analogue de sérum mère. Dix c.c. de solution globulinique contient autant de globulines que 10 c.c de sérum mère.

Dès lors pour déceler le pouvoir antitoxique de chaque groupement, nous prenons une quantité déterminée de sa solution, nous la mélangeons avec 10 doses mortelles de toxine diphtérique et nous injectons le mélange à des cobayes.

La toxine diphtérique que nous avons employée pour ces expériences a toujours été la même. Elle tue le cobaye à la dose de 1/100 de c.c. par kilo d'animal en 52 heures en moyenne. 0,1 c.c. de cette toxine représente donc 10 doses mortelles.

Notre travail comprend de la sorte deux séries d'expériences :

1° Dans une série éliminatoire nous nous sommes contentés de mettre chacune de nos substances en mesure de développer, le cas échéant, son pouvoir antitoxique, sans nous préoccuper dans l'affirmative de doser ce pouvoir.

Notre but, en agissant de la sorte, était d'éliminer d'emblée de notre champ d'expérimentation les élements du sérum qui se montreraient indifférents au pouvoir antitoxique. A cet effet nous mettons en présence de la toxine une quantité considérable de l'albumine du sérum qu'il s'agit d'examiner, soit 1 c.c. de sa solution. Cette quantité correspond comme nous l'avons dit à 1 c.c. de sérum complet. Or nos sérums possédant en moyenne 200 unités par c.c., 2 milligr. de ceux-ci suffisent pour neutraliser la quantité de poison, soit 10 doses mortelles de toxine. En mélangeant donc 1 c.c. de nos solutions avec celle-ci, nous injections aux cobayes 500 fois la dose nécessaire pour opérer la neutralisation. Dans ces conditions nous étions certains de déceler la plus petite trace de pouvoir et nous pouvions refuser toute qualité antitoxique au groupement albumineux du sérum qui se montrerait indifférent dans d'aussi simples conditions.

2° Dans une seconde série d'expériences nous avons repris dès lors, la

substance chez laquelle nous avions décelé un pouvoir antitoxique et nous avons dosé ce dernier comparativement avec celui du sérum antidiphtérique mère.

Avant d'aborder le détail de ces expériences, disons encore que nous nous sommes préalablement assurés que le sulfate ammonique n'avait par lui-même aucun pouvoir antitoxique vis-à-vis de la toxine diphtéritique. Ajoutons encore que la dose de ce sel que nous injections avec nos albumines était incapable de causer la mort de l'animal, ce qui aurait pu fausser considérablement nos résultats.

Expériences éliminatoires.

I. EPREUVE DES GLOBULINES.

Expérience I.

L'expérience comprend 5 cobayes.

Trois cobayes servent à l'épreuve du pouvoir antitoxique des globulines et reçoivent le mélange de 1 c.c. de la solution globulinique avec 0,1 c.c. de toxine.

Un cobaye sert de témoin à l'activité du sérum complet qui possède 200 unités par c.c.

Un cobaye sert de témoin à la toxine et reçoit 1/100 c.c. de ce produit.

Toutes ces quantités sont calculées pour 1 kilo d'animal.

		Dose de toxine pour 1 kilo en c.c.	Dose de solution globulinique pour 1 kilo en c.c.	Poids du cobaye en gr.	RÉSULTATS	Valeur antitoxique par c.c.
Epreuve des globulines	Cobaye I	0,1	1	650	+ après 3 jours	0,4 U.
	» II	0,1	1	750	Id.	0,4 U.
	» III	0,1	1	500	Id.	0,4 U.
Témoin de l'activité du sérum	Cobaye IV	0,1	0,002	400	Survit; pas d'œdème	200
Témoin de la toxine	Cobaye V	0,01		400	+ après 3 jours	

Expérience II.

La solution de globuline qui sert à cette expérience provient d'un autre sérum d'une activité analogue au précédent.

Cette expérience comprend 5 cobayes.

3 cobayes servent à l'épreuve du pouvoir antitoxique.

1 cobaye sert de témoin à l'activité du sérum complet (2000 U. pour 10 c.c.).

1 cobaye sert de témoin à la toxine.

Cette expérience est conduite en tous points comme la précédente.

		Dose de toxine pour 1 kilo en c.c.	Dose de globuline pour 1 kilo en c.c.	Poids du cobaye en gr.	RÉSULTATS	Valeur antitoxique par c.c.
Epreuve des globulines	Cobaye I	0,1	1	600	+ après 48 h	0,4 U.
	» II	0,1	1	620	+ après 60 h.	0,4 U.
	» III	0,1	1	700	+ après 47 h.	0,4 U.
Témoin de l'activité du sérum	Cobaye IV	0,1	0,002	400	Survit; pas d'œdème	200 U.
Témoin de la toxine	Cobaye V	0,01		300	+ après 44 h.	

Les résultats de ces deux premières expériences sont très nets. *Les globulines du sérum antidiphtérique ne révèlent aucune qualité antitoxique.* Le résultat se confirme d'ailleurs dans l'expérience suivante faite avec un sérum antidiphtérique dont nous avons extrait les globulines par la dilution. Comme on le verra ci-dessous ce sérum ainsi traité a gardé son pouvoir, prouvant ainsi que ce dernier est indépendant des globulines du sérum.

Expérience III.

L'expérience comprend 4 cobayes.

3 cobayes servent au dosage du sérum privé des globulines et qui possédait avant l'expérience 200 U. par c.c.

1 cobaye sert de témoin à la toxine.

		Dose de toxine pour 1 kilo en c.c.	Dose de sérum pour 1 kilo en c.c.	Poids du cobaye en gr.	RÉSULTATS	Valeur antitoxique par c.c.
Témoins du sérum	Cobaye I	0,1	0,002	500	Survit; pas d'œdème	200
	» II	0,1	0,002	400	Id.	200
	» III	0,1	0,002	500	Id.	200
Témoin de la toxine	Cobaye IV	0,01		400	+ après 48 h.	

Il résulte donc de ces expériences que le pouvoir antitoxique du sérum antidiphtérique n'appartient pas aux globulines de ce sérum. 6 cobayes inoculés avec une quantité considérable de ces éléments ne parviennent pas à triompher de 10 doses mortelles de toxine. Ce résultat nous permet de refuser catégoriquement toute qualité spécifique à un élément qui ne s'est pas montré efficace dans des conditions aussi favorables.

II. Epreuve des albumines B.

Nous devons nous attendre ici à un échec, les auteurs qui avant nous ont précipité la totalité des antitoxines du sérum, ayant laissé cette

albumine dans leurs filtrats. Les deux expériences suivantes confirment d'ailleurs nos prévisions.

Expérience I.

Elle comprend 3 cobayes.

2 cobayes servent à l'épreuve de l'albumine B.

1 cobaye sert de témoin à la toxine.

Le sérum mère de cette albumine étant le même que celui qui servait dans les expériences précédentes nous avons négligé d'en prendre un témoin.

		Dose de toxine pour 1 kilo en c.c.	Dose d'albumine B pour 1 kilo en c.c.	Poids du cobaye en gr.	RÉSULTATS	Valeur antitoxique par c.c.
Epreuve de l'albumine B	Cobaye I	0,1	1	400	+ après 48 h.	0,4 U.
	» II	0,1	1	320	Id.	0,4 U.
Témoin de la toxine . .	Cobaye III	0,01		400	+ après 52 h.	

Expérience II.

L'expérience est conduite comme les précédentes et comprend 6 cobayes.

4 cobayes servent à l'épreuve de l'albumine B.

1 cobaye sert de témoin au sérum mère de ces albumines et qui possède 200 unités par c.c.

1 cobaye sert de témoin à la toxine.

		Dose de toxine pour 1 kilo en c.c.	Dose d'albumine pour 1 kilo en c.c.	Poids du cobaye en gr.	RÉSULTATS	Valeur antitoxique par c.c.
Epreuve de l'albumine B	Cobaye I	0,1	1	500	+ après 48 h.	0,4 U.
	» II	0,1	1	400	Id.	0,4 U.
	» III	0,1	1	500	Id.	0,4 U.
Témoin du sérum . .	Cobaye IV	0,1	0,002	500	Survit; pas d'œdème	200 U.
Témoin de la toxine . .	Cobaye V	0,01		400	+ après 48 h.	

Les expériences viennent confirmer complètement les craintes que nous énonçions en les commençant. *Le groupement des albumines B se montre complètement inactif vis à vis de la toxine et doit prendre rang avec les globulines dans la répartition du pouvoir antitoxique dans les groupements albumineux du sérum.*

III. Epreuve des albumines A.

Ces 2 échecs successifs nous conduisent sûrement à trouver dans le groupement des albumines A, le pouvoir antitoxique qui nous avait complètement échappé jusqu'ici. La série des expériences qui suivent leur sont consacrées exclusivement et viennent confirmer de plus en plus les espérances que nous avions fondées sur lui au début de ce travail.

Expérience I.

L'expérience comprend 4 cobayes.

3 cobayes servent à l'épreuve de l'albumine A.

1 cobaye sert de témoin à la toxine.

		Dose de toxine pour 1 kilo en c.c.	Dose d'albumine A pour 1 kilo en c.c.	Poids du cobaye en gr.	RÉSULTATS	Valeur antitoxique par c.c.
Epreuve de l'albumine A	Cobaye I	0,1	1	540	Survit; pas d'œdème	0,4
	» II	0,1	1	360	Id.	0,4
	» III	0,1	1	400	Id.	0,4
Témoin de la toxine . .	Cobaye IV	0,01		400	+ après 48 h.	

Expérience II.

L'albumine A qui sert à cette expérience provient d'un sérum antidiphtérique dont la valeur antitoxique égale 150 U. par c.c.

L'expérience comprend 7 cobayes.

5 cobayes servent à l'épreuve de l'albumine A.

1 cobaye sert de témoin au sérum.

1 cobaye sert de témoin à la toxine.

		Dose de toxine pour 1 kilo en c.c.	Dose d'albumine A pour 1 kilo en c.c.	Poids du cobaye en gr.	RÉSULTATS	Valeur antitoxique par c.c.
Epreuve de l'albumine A	Cobaye I	0,1	1	600	Survit; pas d'œdème	0,4
	» II	0,1	1	620	Id.	0,4
	» III	0,1	1	700	Id.	0,4
	» IV	0,1	1	560	Id.	0,4
	» V	0,1	1	700	Id.	0,4
Témoin du sérum . . .	Cobaye VI	0,1	0,00266	500	Id.	150
Témoin de la toxine . .	Cobaye VII	0,01		400	+ après 48 h.	

Nous pouvons conclure de ces expériences et d'autres semblables que seul le groupement des albumines A possède un pouvoir antitoxique.

La conclusion que nous venons de tirer présente un corollaire inévitable et que nous pouvons énoncer comme suit : Si seul le groupement de l'albumine A possède un pouvoir antitoxique, ce pouvoir doit être égal à celui du sérum antidiphtérique témoin. En effet, la série éliminatoire de nos expériences nous a permis de mettre de côté les groupements des globulines et des albumines B. Dès lors on ne peut mettre en doute que l'albumine A ne concentre en elle toute l'activité antitoxique du sérum. La seconde série de nos expériences va le démontrer.

Deuxième série d'expériences.

COMPARAISON ENTRE LE POUVOIR ANTITOXIQUE DU SÉRUM NORMAL ET UNE SOLUTION CORRESPONDANTE DES ALBUMINES A.

Expérience I.

Le pouvoir antitoxique du sérum-mère vaut 100 U. par c.c.

L'expérience comprend 6 cobayes.

4 cobayes servent au dosage antitoxique de l'albumine.

1 cobaye sert de témoin au sérum complet.

1 cobaye sert de témoin à la toxine et reçoit 1/100 c.c. par kilogr. d'animal.

		Nombre d'unités mis en jeu par c.c.	Poids du cobaye en gr.	RÉSULTATS
Série de l'albumine A	Cobaye I	40	420	Survit; pas d'œdème
	» II	50	400	Id.
	» III	70	400	Id.
	» IV	100	320	Id.
Témoin du sérum	Cobaye V	100	400	Id.
Témoin de la toxine (0,01 c.c. par kilo)	Cobaye VI		500	+ après 60 heures

Comme on le voit, nos prévisions se sont réalisées nettement dans cette expérience, sérum et albumine A se comportent de la même façon et nous autorisent à conclure à l'identité des deux pouvoirs.

Un résultat analogue se dessine encore dans l'expérience suivante faite avec une autre sérum dont le pouvoir antitoxique connu vaut 200 U. par c.c.

Expérience II.

L'expérience comprend 6 cobayes.

4 cobayes servent au dosage de l'albumine A que nous éprouvons à la somme de 100, 120, 150 et 200 U. par c.c.

1 cobaye sert de témoin aux 200 unités du sérum complet.

1 cobaye sert de témoin à la toxine et reçoit 1/100 c.c. par kilogr. d'animal.

		Nombre d'unités mis en jeu par c.c.	Poids du cobaye en gr.	RÉSULTATS
Série de l'albumine A	Cobaye I	100	420	Survit; pas d'œdème
	» II	120	400	Id.
	» III	150	400	Id.
	» IV	200	400	Id.
Témoin du sérum	Cobaye V	200	400	Id.
Témoin de la toxine	Cobaye VI		200	+ après 48 heures

Ces deux expériences établissent d'une façon remarquable la répartition de la substance antitoxique dans le sérum antidiphtérique. Non seulement le groupement des albumines A détient ce pouvoir d'une façon certaine, mais il se montre aussi actif que le sérum lui-même concentrant de la sorte en lui toute l'activité spécifique de ce produit.

Nous avons démontré que le pouvoir antitoxique du sérum antidiphtérique appartient au groupement des albumines A à l'exclusion des autres groupements, globulines et albumines B, que nous avions isolés dans le sérum.

Nos expériences excluent en outre l'hypothèse d'un entraînement mécanique de l'antitoxine. En effet les globulines se précipitent toujours en présence des albumines et n'entraînent aucune activité. BELFANTI et CARBONE avaient d'ailleurs démontré la chose d'une façon bien nette. Nous voulons parler de la précipitation des savons qu'ils ont opérée à l'intérieur des sérums sans en diminuer l'activité et des dosages qu'ils ont pratiqués sur certaines fractions de leurs précipités qui selon toute probabilité étaient totalement dépourvus de globulines vraies.

Maintenant s'expliquent aussi les résultats variables obtenus par DIEUDONNÉ, BELFANTI et CARBONE, résultats qui semblent contradictoires au premier abord.

DIEUDONNÉ a tort de conclure que selon les méthodes employées on précipite une plus ou moins grande quantité d'antitoxine. S'il n'a obtenu aucune précipitation antitoxique par la dialyse ou l'action de CO_2, c'est qu'il précipitait uniquement alors les globulines vraies qui sont inactives;

de même si son précipité obtenu par addition de sulfate de magnésie avait une certaine activité, il la devait uniquement au groupement des albumines A qu'il entraînait fatalement avec les globulines.

Les résultats variables obtenus par BELFANTI et CARBONE dans leurs précipitations fractionnées du sérum trouvent également leur explication dans nos travaux. La grande masse des globulines vraies était contenue dans leur première fraction mélangée avec une petite quantité des albumines A : de là son action manifestement plus faible que celle des fractions suivantes. De même, ces dernières fractions, surtout la troisième, ne devait contenir que des traces de globulines vraies et leur activité était proportionnelle à la quantité des albumines A y contenues.

Séparer nettement les groupements albumineux du sérum à l'état de pureté, démontrer la présence du pouvoir spécifique dans l'un d'eux, tel était notre but. Nous devons avouer que les résultats ont dépassé nos espérances tant par leur netteté que par la facilité avec laquelle nous les avons atteints.

A lire les travaux de TIZZONNI, BRIEGER et ses collaborateurs, il est probable que l'antitétanine appartient au même groupe d'albumine que l'antitoxine diphtérique et l'avenir démontrera probablement cette identité de répartition pour toutes les antitoxines.

Nous pouvons résumer dans les deux propositions suivantes les résultats que nous avons obtenus au cours de notre présent travail.

Résumé.

I. — La méthode d'HOFFMEISTER permet de distinguer dans le sérum de cheval les trois groupements albumineux suivants :

1° Les globulines vraies précipitables par la dialyse, la dilution et l'addition de sulfate ammonique entre 16 % et 32 % de saturation.

2° Le groupement des albumines A précipitables par le sulfate ammonique entre 26 % et 44 % de saturation.

3° Le groupement des albumines B précipitables au delà de 50 % de saturation par le même sel.

II. La répartition de l'antitoxine diphtérique dans ces groupements doit être entendue comme suit :

1° Les globulines et les albumines B n'ont aucun rapport avec les antitoxines.

2° Les albumines A concentrent en elle toute l'activité spécifique du sérum antidiphtérique.

Louvain, 28 décembre 1899.

P. S. — Au moment de mettre sous presse, une note de MARCUS sur les différentes albumines de sérum (1) nous apprend que SENG, KOCH et FLÜGGE, viennent de publier un travail (2) analogue à celui que nous venons de terminer.

Ces trois auteurs, d'après MARCUS, ont distingué dans le sérum 3 éléments : les globulines insolubles dans l'eau, les globulines solubles dans l'eau et la séralbumine. Les globulines solubles sont seules antitoxiques. Ces derniers éléments correspondent certainement à nos albumines A et nous ne sommes en divergence avec ces auteurs que sur la dénomination qu'il convient de leur donner.

Pour nous, ces globulines solubles sont des albumines, car nous entendons toujours la globuline dans sa conception primitive, c'est-à-dire substance albuminoïde du sérum insoluble dans l'eau privée de sel. Le fait que ces globulines solubles sont précipitables comme les insolubles par le sulfate de magnésie, n'est pas un motif suffisant pour leur conserver cette dénomination; car alors on devra appeler de la sorte non seulement nos albumines A, mais également la caséine et beaucoup d'autres substances.

M. le professeur HEYMANS veut bien nous communiquer également une note préliminaire de ATKINSON (3). Inspiré par le travail précédent, l'auteur a repris ces globulines solubles, les sature avec du chlorure de sodium et obtient de la sorte une série de précipitations à des températures de plus en plus élevées oscillant entre 40° et 70°. Tous ces précipités sont antitoxiques. L'auteur ne joignant aucun commentaire à cette simple note, nous ne nous prononcerons pas davantage à son sujet.

25 janvier 1900.

(1) Zeitschrift für physiolosische Chemie, Bd. 28.

(2) Zeitschrift für Hygiene, 1899. Cette revue n'étant pas à notre disposition, nous sommes forcés de nous en tenir à la note de MARCUS.

(3) *A preliminary note on the fractional precipitation of the globulin and albumin of normal horse's serum and diphteric antitoxic serum, and the antitoxin strength of the precipitates.* The Journal of experimental medicine, 1899.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN LABORATORIUM DER FARBENFABRIKEN,
ELBERFELD.

Ueber die Beziehungen des Alkohols zur Athmungsthätigkeit

VON

Dr HEINRICH SINGER.

Durch die besonders von BINZ und seiner Schule zahlreich veröffentlichten Experimentalarbeiten ist die *anregende Wirkung des Alkohols auf die Respiration* bei Thieren und auch beim Mensch unzweifelhaft festgestellt worden. Diese positive Wirkung schreibt BINZ einer rein centralen Wirkung zu, während sie JAQUET für die Folge lokaler Reizung erklärt. Selbst hohe Gaben, welche bereits deutlich narkotisierende einschläfernde Wirkung äussern, bringen immer noch eine deutlich nachweisbare Steigerung der Athmungsgrösse zu Stande. Damit tritt die durch Weingeistwirkung bedingte Narkose in einen ausgesprochen Gegensatz, theils zum physiologischen Schlaf, theils zu der gewöhnlichen Narkose, welche beide constant eine Verminderung des Volums des einzelnen Athemzuges und meist auch der in der Minute respirirten Luftmenge erkennen lassen. Auch für andere physiologische Vorgänge, von denen weiter unten ausführlich die Rede sein wird, bietet die Alkoholnarkose eigenartige Abweichungen von der Norm.

Die günstige Beeinflussung der Respiration durch Alkohol wurde auch von mir constant bei Athmungsversuchen an Kaninchen gefunden. Ich bediente mich dabei einer von DRESER 1889 angegebenen Methode mit der Modification, welche den grossen Vorzug gewährt unblutig, ohne Tracheotomie, das Athemvolum messen zu können. Die Details beschrieb

IMPENS, 1899 (1) : man lässt auf einem Brett rücklings aufgespannte, ruhig gewordene Kaninchen vermittelst einer gut schliessenden Gesichtsmaske durch ein Wasserventil einathmen und in eine Mariotte'sche Flasche mit möglichst geringem Widerstand exspirieren. Die Exspirationsluft verdrängt aus dem Mariotte'schen Gefäss eine ihr gleiche Menge Wasser, welche aufgefangen und im Messcylinder gemessen wird. Bei Berücksichtigung der Athemfrequenz kann natürlich auch ohne weiteres das Volum eines jeden einzelnen Athemzuges durchschnittlich berechnet werden.

Stets brachte Alkohol, per Schlundsonde appliciert, eine deutliche Steigerung der Respiration hervor, und zwar wurde nicht nur das Gesamtvolumen, sondern auch das Einzelvolumen erhöht. Immerhin schwanken die erhaltenen Steigerungen zwischen weiten Grenzen.

Versuch I.

Kaninchen, 2370 gr.

Zeit.	Athemfrequenz in 30″.	Gesamtvolum.	Einzelvolumen.
10 U. 35′	23	530 c.c.	23,0 c.c.
10 U. 37′	22	525 »	23,8 »
10 U. 39′	22	550 »	25 0 »
10 U. 41′	23	540 »	23,4 »
10 U. 46′	Injection von 20 c.c. 10 % = 2,0 gr. Alkohol.		
10 U. 57′	25	850 c.c.	34,0 »
11 U. 0′	23	820 »	35,6 »
11 U. 7′	24	710 »	29,5 »
11 U. 15′	23	600 »	26,0 »
11 U. 28′	22	530 »	24,0 »

Somit beträgt die Steigerung :

	des Gesamtvolums.	des Einzelvolums.
in den ersten 15′	56 %	46 %
in den nächsten 15′	22 %	16 %
nach 45′	0 %	0 %

Versuch II.

Kaninchen, 2755 gr. Injection von 25 c.c. 10 % = 2,5 gr. Alkohol, blutwarm.

Nach 13′ Steigerung des Gesamtvolums der Athmung in 30″ von normal 400 auf 510 c.c. : 27 %; Steigerung des Einzelvolums von 21,5 auf 28,3 c.c. : 31 %.

Versuch III.

Kaninchen, 3120 gr. Injection von 25 c.c. 4 % = 1,0 gr. Alkohol.

Nach 16′ steigt das Gesamtvolum der Athmung in 30″ von normal 650 c.c. nur auf 710 c.c., also um 9 % während das Volumen des einzelnen Athemzuges wegen gleich-

(1) IMPENS : *Les analeptiques de la respiration.* Archiv. internat. de pharmacodynamie et de thérapie, 1899. Vol. VI, p. 149.

zeitiger Verlangsamung der Athemfrequenz von 29,5 auf 44,3 c.c. also um 50 °/o erhöht wird.

Versuch IV.

Kaninchen, 2540 gr. Injection von 25 c.c. 2 °/o = 0,5 gr. Alkohol.

Nach 21' steigt das Gesamtvolumen der Athmung in 30'' von 400 auf 580 c.c. also um 45 °/o, das Einzelvolum von 16,0 auf 18,0 c.c., also um 16 °/o.

Die Steigerung der Athmung unter dem Einfluss des Weingeistes tritt bei allen Applicationsformen auf, sowohl bei der intravenösen Injection nach der sehr schonenden Burdon-Sanderson'schen Methode, wie bei Einführung mittelst der Schlundsonde in den Magen. Die subcutane Injection und die Inhalation der Alkoholdämpfe bewirken zwar ebenfalls eine Vermehrung des absoluten und relativen Athemvolums, jedoch eignen sie sich wegen des starken lokalen Reizes nicht zu einwandsfreien Versuchen.

Binz (1) und Heinz (2) konnten an der Gasuhr eine erhebliche Steigerung der Athmungsgrösse als Folgeerscheinung des Alkohols ablesen. Jaquet (3) erzielte den gleichen Effect bei Darreichung 20 °/o Weingeistes an Kaninchen per Schlundsonde, nachdem er die Thiere vorher 24 Stunden lang hatte hungern lassen. Allein dieser Autor hält die beobachtete Steigerung der Athmungsgrösse nicht für einen Vorgang primärer, sondern secundärer Natur. Die Verstärkung der Respiration ist nach Jaquet nur *reflectorisch* infolge der lokalen Reizwirkung des Alkohols entstanden, da die Magenschleimhaut der Versuchsthiere ihm deutliche Zeichen von Hyperämie und Reizung bot. Wilmans (4) leugnet, dass 20 °/o Weingeist die Magenschleimhaut von Kaninchen überhaupt lokal reize. Er beobachtete selbst bei 10 °/o Weingeist, unter analogen Verhältnissen wie Jaquet arbeitend, und auch bei intravenöser Injection die Athemsteigerung; auch Versuche am Menschen ergaben das nämliche Resultat. Nach Wilmanns ist somit die Veränderung der Athmungsgrösse nicht reflectorischen, sondern rein centralen Ursprungs, bedingt durch die directe Erregung der Athmungscentra durch den Alkohol.

---

(1) Binz : *Der Weingeist als Heilmittel.* Kongr. f. innere Medizin. Wiesbaden, 1888, p. 74. — *Der Weingeist als Arzneimittel.* Centrallblatt f. klin. Medizin, 1891, p. 1.

(2) Heinz : *Die Grösse der Athmung unter dem Einflusse einiger wichtiger Arzneistoffe.* Diss. Bonn. 1890.

(3) Jaquet : *Contribution à l'étude de l'action de l'alcool sur la respiration.* Arch. de Pharmacodyn., II, p. 103, 1895.

(4) Wilmans : *Die directe Erregung der Athmungscentra durch den Weingeist.* Arch. f. die ges. Physiologie, Bd. 66, p. 167, 1897.

Einer von Professor DRESER gegebenen Anregung folgend, bemühte ich mich die Frage zu studieren : Ist diese Erregung des Athmungscentrums *primäre* Alkoholwirkung, oder wird sie *secundär* durch andere Factoren beeinflusst, welche eine Steigerung der Athmung, d. h. eine Erregung des Respirationscentrums, zur Folge haben müssen. Die Wirkungen des Alkohols auf das centrale Nervensystem sind ja so vielseitiger Natur, dass die Möglichkeit einer *secundären* Erregung des Respirationsapparates nicht ausgeschlossen ist.

Vor allem ist die nach mittleren Alkoholgaben erhöhte Motilität vielleicht geeignet *indirekt* durch Vermehrung der Oxydationsvorgänge das Athemcentrum in erhöhte Thätigkeit zu versetzen. Falls der unter dem Einfluss des Alkohols stehende Organismus, sei es durch erhöhte, wenn auch unsichtbare Muskelunruhe, sei es durch Einwirkung auf höhere Nervencentra, mehr Sauerstoff verbraucht und mehr Kohlensäure ausscheidet, dann muss auch das Athmungscentrum, um den gesteigerten Anforderungen der Gewebe zu genügen, die Lungen zu gesteigerter Thätigkeit antreiben, welche alsdann als Vergrösserung des Athemvolums in Erscheinung tritt.

Ich unternahm es daher die Einwirkung des Alkohols auf den Sauerstoffverbrauch einer Untersuchung zu unterziehen, ein Thema, welches bisher verschiedene Autoren in verschiedener Weise beantwortet haben.

v. BOEK und BAUER (1) erhielten bei Hunden nach kleinen Dosen Alkohols eine Verminderung der Kohlensäureausscheidung und nach grossen Dosen eine Vermehrung derselben.

WOLFERS (2) sah bei Kaninchen meist erhebliche Steigerung des Sauerstoffverbrauchs und eine, wenn auch weniger bedeutende Steigerung der Kohlensäureausscheidung. Nach BODLÄNDER (3) ist unter der Einwirkung des Weingeistes der Gaswechsel im Tierversuch entweder herabgesetzt oder wird garnicht beeinflusst. GEPPERT (4) glaubt, dass der

(1) v. BOEK und BAUER : *Ueber den Einfluss einiger Arzneimittel auf den Gasaustausch bei Thieren*. Zeitschrift für Biologie, Bd. X, p. 361, 1874.

(2) WOLFERS : *Untersuchungen über den Einfluss einiger stickstoffreier Substanzen, speciell des Alkohols auf den thierischen Stoffwechsel*. Arch. für die ges. Physiologie, Bd. 32, p. 222, 1883.

(3) BODLÄNDER : *Ueber den Einfluss des Weingeistes auf den Gaswechsel*. Zeitschr. für klin. Medicin. Bd. XI, p. 548, 1886.

(4) GEPPERT : *Die Einwirkung des Alkohols auf den Gaswechsel des Menschen*. Arch. für experim. Pathologie und Pharmakologie, Bd. 22, p. 367, 1887.

Sauerstoffconsum beim Mensch nicht erheblich modificirt werde und möglicherweise nur nach berauschenden Dosen eine bald vorübergehende Steigerung desselben eintritt. Die Kohlensäureexkretion bleibt konstant oder geht ein wenig herunter. ZUNTZ (1) sowie BERDEZ und ZUNTZ (2) fanden, dass die Ansprüche des Menschen an den Sauerstoff nach der Einnahme von 20—30 c.c. absoluten Alkohols nur eine sehr geringe Steigerung von durchschnittlich 3,5 % erfahren; ebenso gross war auch die Mehrausscheidung der Kohlensäure. Die Steigerung der Athmung betrug etwa 9 %.

Die mannigfachsten Widersprüche der hier citirten Autoren liessen es daher wünschenswerth erscheinen eine Reihe von Experimenten über diesen strittigen Punkt anzustellen, um daneben oder dadurch zugleich auch noch die Frage nach einer primären oder secundären Erregung des Athemcentrums durch Alkohol beantworten zu könneu.

Als Versuchsthiere benutzte ich ausschliesslich *Kaninchen,* eine Thierspezies, welche durch ihr stets ruhiges phlegmatisches Verhalten relativ die geringsten individuellen Unterschiede in Betreff der pro Kilo Körpergewicht in der Zeiteinheit verbrauchten Sauerstoffmenge darbot und nur sehr selten geringe Störungen während der Beobachtungszeit hervorrief. In Anbetracht der grösseren Genauigkeit der Sauerstoffmessung gegenüber der Kohlensäurebestimmung wurde nur der Sauerstoffconsum gemessen und zwar nach der von DRESER (3) modificierten REGNAULT-REISET'schen Methode. Nur wurde an Stelle der LAULANIÉ'schen pompe annulaire double im Interesse möglichster Gleichmässigkeit des Luftstromes eine *Gasuhr* eingeschaltet. Dieselbe, zur Hälfte ihres Rauminhaltes mit 30 % Kalilauge beschickt, liess durchschnittlich 12 Liter Luft in der Minute durchpassieren und bot grössere Garantieen für die Gleichmässigkeit des Ganges während des Versuches. Die Ablesungen der Temperatur der aus dem Kaninchenbehälter abströmenden Luft, sowie der aus der MARIOTTE'schen Flasche in das Sauerstoffgefäss nachgerückten Flüssigkeitsmenge erfolgten alle 5 Minuten. Auch wurden die Beobachtungszeiten bei der Eruierung des Sauerstoffverbrauchs sowohl normal, wie nach Zuführung des Alkohols, möglichst lange ausgedehnt, um etwaige Versuchsfehler infolge anfäng-

---

(1) ZUNTZ : *Ueber die Einwirkung des Alkohols auf den Stoffwechsel des Menschen.* Verh. d. physiolog. Gesellschaft zu Berlin, p. 178, 1887. Refer. nach MALY's Jahresberichte, Bd. XVII.

(2) BERDEZ und ZUNTZ : *Beitrag zur Kenntnis der Einwirkung des Weingeistes auf den Respirationsprocess des Menschen.* Fortschritte der Medic., p. 1, 1887.

(3) DRESER : *Ueber die Wirkung einiger Derivate des Morphins auf die Athmung.* Arch. für die ges. Physiologie, Bd. 72, p. 485, 1898.

licher Unruhe des Thieres oder Verschiebungen der Lufttemperatur nach Möglichkeit ausgleichen zu können. Da es jedoch kein Interesse hat die Tabelle aller einzelnen Versuche in extenso wiederzugeben, will ich mich darauf beschränken die Ergebnisse derselben nur kurz zu resumieren und nur bei einem beliebigen Versuch (N° 27), des Beispiels halber, die speciellen Zahlen erwähnen.

Der Alkohol wurde den Kaninchen stets mit der Schlundsonde appliciert, und dabei Mengen von kaum wirksamen bis zu narcotisch letalen Dosen verabreicht. Die Koncentrationen wechselten von 2,5 % bis zu 20 %. Ein Theil der Versuchsthiere wurde bei vollem Magen, ein anderer Theil nach längerem, bis zu 24 stündigen Hungern geprüft, ohne dass sich erhebliche Differenzen der Resultate gezeigt hätten. Die zu injicierende Flüssigkeit wurde den Thieren während des Beginns der Versuche kalt, d. h. mit Zimmertemperatur, schliesslich aber nur blutwarm injiciert, um den physiologischen Verhältnissen vollständig Rechnung zu tragen; ein Unterschied in der Reaction des Organismus scheint nicht zu bestehen.

Der einzige Eingriff, der an den Thieren gemacht wurde, war die Einführung der Schlundsonde und die unter möglichst geringem Druck erfolgende Injection einer Flüssigkeit, deren Menge nur in wenigen Fällen 30 c.c. überschritt. Doch konnten schon diese Manipulationen durch die psychische Erregung oder erhöhte Peristaltik und Magensaftsecretion die Sauerstoffaufnahme erhöhen und dadurch die Alkoholversuche trüben. In der That zeigt sich, dass schon die Einführung einer vollständig indifferenten, absolut reizlosen Flüssigkeit, wie *physiologischer Kochsalzlösung, von Einfluss auf den Gaswechsel* ist, und zwar eine geringe Steigerung des Sauerstoffconsums von einigen Procent zu Tage treten lässt.

Versuch V.

Kaninchen, 2600 gr., nicht gehungert; Injection von 30 c.c. physiol. NaCl-Lösung, kalt.

Normaler	O_2-Consum	in	80 Minuten	2800 c.c.;	Minutenconsum	35,0 c.c.
Nach NaCl	»	»	» 70	» 2605	»	» 37,2	»

Steigerung des Sauerstoffconsums um **6,2** %

Versuch VI.

Kaninchen, 1770 gr., 24 h. gehungert; Injection von 30 c.c. physiol. NaCl-Lösung, blutwarm.

Normaler	O_2-Consum	in	60 Minuten	1745 c.c.;	Minutenconsum	29,1 c.c.
Nach NaCl	»	»	» 60	» 1820	»	» 30,3	»

Steigerung des Sauerstoffconsums um **4,1** %.

Versuch VII.

Kaninchen. 1750 gr., nicht gehungert; Injection von 25 c.c. physiol. NaCl-Lösung, blutwarm.

Normaler	O^2-Consum	in 50 Minuten	14,0 c.c.;	Minutenconsum	28,8 c.c.
Nach NaCl »	»	» 30 »	895 »	»	29,8 »

Steigerung des Sauerstoffconsums um **3,4** %.

Aus diesen Versuchen, mit denen noch weitere korrespondieren, ergiebt sich somit, dass schon die Injection physiologischer Kochsalzlösung in den Magen bei Kaninchen eine Vergrösserung des Sauerstoffverbrauchs um durchschnittlich etwa 4 % zur regelmässigen Folge hat.

Um zu entscheiden, ob schon allein die psychische Erregung infolge der Sondirung des Oesophagus und Magens ohne die Anfüllung des Magens mit einem Inhalt einen Mehrverbrauch von Sauerstoff beanspruche, führte ich in einem weiteren Versuch (Vers. VIII) nur die Schlundsonde ein und entfernte dieselbe nach einer halben Minute wieder, ohne etwas in den Magen zu injicieren.

Versuch VIII.

Kaninchen, 2580 gr., nicht gehungert; Schlundsondeneinführung.

Normaler	O^2-Consum	in 55 Minuten	1595 c.c.;	Minutenconsum	29,0 c.c.
Nach Sondierung »	»	» 45 »	1370 »	»	30,44 »

Steigerung des Sauerstoffconsums um **4,9** %.

Also schon die sorgsame Ausführung dieser ganz unblutigen Manipulation erzielt bei daran gewöhnten Laboratoriumskaninchen einen nicht zweifelhaften Effect.

In gleicher Weise wird auch bei der Einführung physiologischer Kochsalzlösungen in den Mastdarm eine bisweilen nicht unbedeutende Steigerung des Sauerstoffsbedarfs veranlasst, wie Versuch IX zeigt. Natürlich muss die Application so schonend ausgeführt werden, dass grobe sensible Reizungen ausgeschlossen werden können.

Versuch IX.

Kaninchen, 2110 gr., nicht gehungert. *Klysma* von 15 c.c. physiolog. NaCl-Lösung, blutwarm.

Normaler	O^2-Consum	in 45 Minuten	1520 c.c.;	Minutenconsum	33,7 c.c.
Nach Klysma »	»	» 40 »	1420 »	»	35,5 »

Steigerung des Sauerstoffconsums um **5,3** %.

Wir müssen daher, falls wir, wie es thatsächlich der Fall ist, unter der Einwirkung des Alkohols, gleichfalls den Sauerstoffconsum in die Höhe steigen sehen, immer einen Bruchtheil von etwa 4,7 % der Steigerungsgrösse in Abrechnung bringen, mögen wir dies Plus nun für die Folge der psychischen Erregung oder für die Folge der vermehrten peristaltischen

Vorgänge ansehen. Von einer positiven Vergrösserung der Sauerstoffverzehrung kann daher auch nur die Rede sein, wenn diese 4,7 % erheblich überschritten werden, sodass Fehlerquellen, wie sie in der Versuchsanordnung, in Schwankungen der Temperatur und in individuellen Verschiedenheiten noch mit in Betracht gezogen werden müssen, nicht mehr ernstlich in Frage kommen können.

Um jedoch nicht allein den mechanischen Akt der Schlundsondeneinführung und der Anfüllung des Magens mit einem wässrigen Inhalt, sondern auch nach Möglichkeit die *reizende, Wasser entziehende Wirkung des Alkohols* auf die Magenschleimhaut kennen zu lernen und ihre etwaigen Folgen auszuschalten, wurden daneben noch Kontrollversuche gemacht mit einer *Kochsalzlösung von gleicher osmotischer Spannung* und daher gleichem Gefrierpunkt wie eine Weingeistlösung stärkster verwendeter Concentration. Der Gefrierpunkt einer 20 % Alkohollösung berechnet sich zu $\Delta = 8{,}22^\circ$ C. Derselbe wurde für Kochsalz mit Berücksichtigung der Dissociation berechnet als der Concentration von 13,46 % ClNa entsprechend; dieselbe hätte ungefähr die gleiche osmotische Spannung wie 20 % Alkohol. Injicirt man eine Kochsalzlösung von dieser Concentration, welche die Zungenschleimhaut schon ziemlich reizt, in den Magen der Kaninchen, so ist die Erhöhung des Sauerstoffconsums keine grössere wie bei Injection physiologischer Kochsalzlösung. Nur in einem Fall (Versuch XI) stieg der O^2-Consum erheblich an, aber nur infolge der gesteigerten Unruhe des anscheinend sehr empfindlichen Thieres. Rechnet man jedoch die ersten 15 Minuten der Beobachtungszeit nach der Kochsalzapplication ab, in denen der Sauerstoffverbrauch scheinbar infolge des ausserordentlich starken Temperaturabfalls um 0,6° C. bedeutend erhöht war, so erhält man während der folgenden 60 Minuten der Beobachtung, statt einer Steigerung um 11,4 %, eine solche von nur 3 %.

Versuch X.

Kaninchen, 2320 gr., nicht gehungert. Injection von 30 c.c. 13,46 % NaCl-Lösung, blutwarm.

Normaler	O^2-Consum	in 60 Minuten	1680 c.c.;	Minutenconsum	28,0 c.c.
Nach Kochsalz »	»	» 60 »	1755 »	»	29,2 »

Steigerung des Sauerstoffconsums um **4,3** %.

Versuch XI.

Kaninchen, 2635 gr., 20 h. gehungert. Injection von 25 c.c. 13.46 % NaCl-Lösung, blutwarm.

Normaler	O^2 Consum	in 60 Minuten	1755 c.c.;	Minutenconsum	28,9 c.c.
Nach Kochsalz »	»	» 75 »	2420 »	»	32,2 »
		(60) »	(1785) »	»	(29,75) »

Steigerung des Sauerstoffconsums um 11,4 % (bei Ausschluss der ersten Viertelstunde in den letzten 60 Minuten um 3 %).

Versuch XII.

Kaninchen, 1705 gr., nicht gehungert. Injection von 25 c.c. 13,46 % NaCl-Lösung, blutwarm.

Normaler	O^2-Consum	in 40	Minuten	1000 c.c.;	Minutenconsum	25,0 c.c.
Nach Kochsalz »	»	» 45	»	1195 »	»	26,55 »

Steigerung des Sauerstoffconsums um **6,2** %.

Während bei diesen Versuchen, mit denen auch noch andere, an dieser Stelle des Raumes wegen nicht erwähnte, übereinstimmen, das Kilo Kaninchen in der Minute normal 12,3 c.c. Sauerstoff verbraucht, bedarf es nach der Injection einer 13,46 % Kochsalzlösung in der Minute 13,2 c.c. O^2 also *7,3* % mehr. Vergleichen wir hiermit die Steigerungsgrösse bei physiologischer Kochsalzinjection, so ist die letztere nur unwesentlich kleiner. In diesem beschränkten Masse erweist sich somit die Annahme JAQUET's einer reflectorischen Erregung des Athemcentrums durch Reizwirkung des Alkohols als richtig. Dass dieselbe jedoch nicht dass allein ausschlaggebende Moment bei der Athemverstärkung ist, beweisen die nach Alkohol erhaltenen viel grösseren Werte. Im allgemeinen können wir also sagen, dass von den bei Alkoholinjectionen erhaltenen Steigerungsgrössen des Sauerstoffconsums ein gewisses Plus abzuziehen ist, welches pro Kilo Kaninchen zwischen 4,7 % und 7,3 % schwankt, je nach der verwendeten Concentration der Alkohollösung, also rund 6 % beträgt. Dies Mehr von etwa 6 % müssen wir der Operationsmethode und der osmotischen Alkoholwirkung zurechnen und dürfen es somit von vornherein bei den mit Alkohol gewonnenen Resultaten in Abzug bringen. Dabei muss betont werden, dass die Mehrzahl der folgenden Versuche mit einer Alkohollösung angestellt wurde, deren Concentration geringer als 20 % war. Nur in den Fällen, bei denen eine Zuführung grösserer Alkoholmengen beabsichtigt war, musste die Concentration gesteigert werden, um den Magen nicht allzusehr anzufüllen.

Was die *Allgemeinwirkungen* des Alkohols auf den Organismus anbetrifft, so wirkten Gaben von etwa 2,75 gr. an pro Kilo Körpergewicht etwas beruhigend, ohne Schlaf oder Schlafneigung zu bringen. Typischer, wenn auch nicht reflexloser Schlaf wurde in 2 Fällen durch etwa 3,0 und 3,3 g. pro Kilo Kaninchen und der exitus letalis in einem Falle durch etwa 4,5 gr. pro Kilo herbeigeführt. Zwischen der Schlaf bringenden und der tötlichen Dosis des Alkohols besteht somit ein nur sehr geringer Spielraum, ein Uebelstand, der eine praktische Verwerthung des Alkohols

als reines Schlafmittels unthunlich erscheinen lässt. Gaben bis zu 2,75 gr. pro Kilo Kaninchen wirken anscheinend rein excitierend, doch ist die Erregung nach kleinen Dosen bei den Kaninchen äusserlich nur wenig ausgesprochen. Die wenigen Fälle, in denen das alkoholisirte Versuchsthier durch andauernde Unruhe und Bewegungen die Resultate störte — dies konnte an der augenblicklichen Erhöhung der Temperatur des Thierkastens und der dadurch bedingten anfänglichen Verminderung des Sauerstoffverbrauchs sofort wahrgenommen werden — sind in die folgende Versuchsreihe nicht mit aufgenommen worden. Ein bei der raschen Resorption des Alkohols etwas störender Uebelstand war die Thatsache, dass der REGNAULT-REISET'sche Apparat einige Zeit erfordert, bis die Innentemperatur annähernd constant bleibt. Der früheste Zeitpunkt, an dem bei möglichst rascher Ausführung des Versuchs die Ablesung beginnen konnte, war etwa 7—8 Minuten nach der Injection. Uebrigens spielen die während der ersten Minuten erhaltenen Zahlen nur eine sehr unbedeutende Rolle, da bei dem gleichzeitigen Einwirken anderer störender Faktoren — plötzliche Störung des Thieres, der Uebergang vom Dunkel in das Licht und zurück u. s. w. — die Wirkung des Alkohols während dieser Zeit doch nicht rein zum Ausdruck kommen würde.

Die Alkoholversuche ergaben folgende Resultate :

Versuch XIII.

Kaninchen, 2320 gr., 20 h. gehungert. Injection von 25 c.c. 3,3 % Alkohol = 0,82 gr., blutwarm.

Normaler	O^2-Consum	in 105	Minuten	2230 c.c.;	Minutenconsum	21,2 c.c.
Nach Alkohol	»	» 60	»	1593 »	»	26,5 »
	»	folgenden 45	»	990 »	»	22,0 »

Das Plus an Sauerstoffverbrauch beträgt demnach in der ersten Stunde **25** % und in den folgenden 3/4 h. nur **3,7** %.

Versuch XIV.

Kaninchen, 2635 gr., 12 h. gehungert. Injection von 40 c.c. 2,5 % Alkohol = 1,0 gr., blutwarm.

Normaler	O^2 Consum	in 60	Minuten	1720 c c.;	Minutenconsum	28,6 c.c.
Nach Alkohol	»	» 60	»	2315 »	»	38,6 »
	»	folgenden 35	»	1145 »	»	32,7 »

Mehrverbrauch an Sauerstoff in der ersten Stunde **34,9** %, in der letzten Zeit **14,3** %.

Versuch XV.

Kaninchen, 2320 gr., nicht gehungert. Injection von 5 c.c. 20 % Alkohol = 1,0 gr., blutwarm.

Normaler	O^2-Consum	in 60	Minuten	1535	c.c.;	Minutenconsum	25,6 c.c.
Nach Alkohol	»	» 60	»	1875	»	»	31,2 »
	»	folgenden 60	»	1530	»	»	25,5 »

Mehrverbrauch an Sauerstoff in der ersten h. **21,9** %, in der zweiten h. : **0,4** %.

Versuch XVI.

Kaninchen, 2245 gr., nicht gehungert. Injection von 25 c.c. 4 % Alkohol = 1,0 gr., kalt.

Normaler	O^2-Consum	in 60	Minuten	1595	c.c.;	Minutenconsum	26,6 c.c.
Nach Alkohol	»	» 60	»	2100	»	»	35,0 »

Mehrverbrauch an Sauerstoff **31,57** %.

Versuch XVII.

Kaninchen, 1810 gr., 20 h. gehungert. Injection von 20 c.c. 5 % Alkohol = 1,0 gr., kalt.

Normaler	O^2-Consum	in 60	Minuten	1375	c.c.;	Minutenconsum	22,9 c.c.
Nach Alkohol	»	» 60	»	1755	»	»	29,2 »
	»	folgenden 30	»	790	»	»	26,3 »

Mehrverbrauch an Sauerstoff **27,5** und zuletzt **14,8** %.

Versuch XVIII.

Kaninchen, 1700 gr., 24 h. gehungert. Injection von 25 c.c. 4 % Alkohol = 1,0 gr., blutwarm.

Normaler	O^2-Consum	in 55	Minuten	1340	c.c.;	Minutenconsum	24.3 c.c.
Nach Alkohol	»	» 60	»	1740	»	»	29,0 »
	»	folgenden 60	»	1440	»	»	24,0 »

Mehrverbrauch an Sauerstoff in der ersten Stunde **19,3** % und in der zweiten Stunde **2,24** %.

Versuch XIX.

Kaninchen, 2535 gr., 24 h. gehungert. Injection von 20 c.c. 10 % Alkohol = 2,0 gr., kalt.

Normaler	O^2-Consum	in 60	Minuten	1940	c.c.	Minutenconsum	32,3 c.c.
Nach Alkohol	»	» 60	»	2110	»	»	35,1 »
	»	folgenden 35	»	1140	»	»	32,5 »

Mehrverbrauch an Sauerstoff in der ersten Stunde. **8,6** % und schliesslich **0,6** %.

Dieser eben erwähnte Versuch bildet eine Ausnahme, da der O^2-Consum nicht über das auch sonst bei Kochsalz erhaltene Plus von 6 % erheblich hinausgeht. Immerhin ist zu bedenken, dass das Thier schon normal im Verhältniss zu seinem Gewicht einen hohen Sauerstoffbedarf aufzuweisen hatte. Das wirkliche Plus dürfte demnach auch höher anzunehmen sein.

Versuch XX.

Kaninchen, 2250 gr., 24 h. gehungert. Injection von 20 c.c. 10 % Alkohol = 2,0 gr., kalt.

Normaler	O^2-Consum	in 60	Minuten	1505	c.c.;	Minutenconsum	25,0 c.c.
Nach Alkohol	»	» 60	»	1990	»	»	33,1 »

Mehrverbrauch an Sauerstoff **32,4** %.

Versuch XXI.

Kaninchen, 2165 gr., nicht gehungert. Injection von 20 c.c. 10 % Alkohol = **2,0** gr., kalt.

Normaler	O^2-Consum	in 60 Minuten	1670 c.c.;	Minutenconsum	27,8 c.c.
Nach Alkohol	»	» 60 »	1790 »	»	29,8 »

Mehrverbrauch an Sauerstof **7,2** %.

Auch hier fallen hoher normaler Sauerstoffconsum, der z. B. absolut grösser ist, wie bei dem schweren Kaninchen N° XX, und unerwartet geringe Vermehrung nach Alkohol zusammen.

Versuch XXII.

Kaninchen, 2360 gr., nicht gehungert. Injection von 40 c.c. 10 % Alkohol = 4,0 gr., kalt.

Normaler	O^2-Consum	in 60 Minuten	2155 c.c.;	Minutenconsum	35,9 c.c.
Nach Alkohol	»	» 60 »	2480 »	»	41,3 »

Mehrverbrauch an Sauerstoff **15,04** %.

Versuch XXIII.

Kaninchen, 2165 gr., nicht gehungert. Injection von 20 c.c. 20% Alkohol = 4,0 gr., kalt.

Normaler	O^2-Consum	in 60 Minuten	1600 c.c.;	Minutenconsum	26,6 c.c.
Nach Alkohol	»	» 60 »	1785 »	»	29,7 »
	»	folgenden 60 »	1570 »	»	26,1 »

Mehrverbrauch an Sauerstoff in der ersten h. **11,6** %, in der zweiten h. **1,9** %.

Versuch XXIV.

Kaninchen, 1740 gr., 12 h. gehungert. Injection von 25 c.c. 20 % Alkohol = 5,0 gr., blutwarm.

Normaler	O^2-Consum	in 40 Minuten	1015 c.c.;	Minutenconsum	25,3 c.c.
Nach Alkohol	»	» 45 »	1330 »	»	29,3 »
	»	folgenden 80 »	2220 »	»	27,7 »

Mehrverbrauch an Sauerstoff zuerst **16,6** %, dann **9,4** %.

Versuch XXV.

Kaninchen, 1770 gr., 7 h. gehungert. Injection von 30 c.c. 20 % Alkohol = 6,0 gr., blutwarm.

Normaler	O^2-Consum	in 60 Minuten	1525 c.c.;	Minutenconsum	25,4 c.c.
Nach Alkohol	»	» 60 »	1780 »	»	29,6 »

Trotz leichter Beruhigung und Hypnose des Thieres, Steigerung des Sauerstoffconsums um **16,53** %.

Versuch XXVI.

Kaninchen, 2245 gr., 15 h. gehungert. Injection von 30 c.c. 20 % Alkohol = 6,0 gr., kalt.

Normaler	O^2-Consum	in 60 Minuten	1465 c.c.;	Minutenconsum	24,4 c.c.
Nach Alkohol »	»	» 60 »	1710 »	»	28,5 »

Erhält nochmals Injection von 10 c.c. 20 % Alkohol : 2,0 gr., kalt.

Sauerstoffconsum in 35 Minuten 875 c.c.; Minutenconeum 25,0 c.c.

Mehrverbrauch an Sauerstoff nach der ersten Gabe **16,8** %, nach der zweiten **2,5** %. Leichte Hypnose des Thieres.

Versuch XXVII.

Kaninchen, 2500 gr., 6 h. gehungert.

Zeit.	O_2-Consum in c.c.	Temperatur der abströmenden Luft.	Varia.
3 U. 50'	0	25,6°	
3 U. 55'	140	25,4°	
4 U. 0'	120	»	
4 U. 5'	190	»	
4 U. 10'	160	25,3°	
4 U. 15'	135	»	O_2-Consum in 60 Minuten 1680 c.c.;
4 U. 20'	130	»	Minutenconsum 28,0 c.c.
4 U. 25'	140	»	
4 U. 30'	130	25,2°	
4 U. 35'	125	»	
4 U. 40'	135	25,1°	
4 U. 45'	100	25,2°	
4 U. 50'	175	»	
4 U. 52' Injection von 37,5 c.c. 20 %, Alkohol = 7,5 gr., blutwarm.			
5 U. 0'	0	25,8°	schläft!
5 U. 5'	190	»	
5 U. 10'	260	»	
5 U. 15'	200	»	
5 U. 20'	195	»	
5 U. 25'	165	25,7°	
5 U. 30'	160	25,6°	O_2-Consum in 60 Minuten 2100 c.c.;
5 U. 35'	160	»	Minutenconsum 35,0 c.c.
5 U. 40'	150	»	
5 U. 45'	160	»	
5 U. 50'	150	25,5°	
5 U. 55'	155	25,3°	
6 U. 0'	155	»	
6 U. 5'	160	»	
6 U. 10'	150	25,4°	
6 U. 15'	130	»	erwacht!
6 U. 20'	150	»	
6 U. 25'	145	»	
			O_2-Consum in 25 Minuten 735 c.c.;
			Minutenconsum 29,4 c.c

Mehrverbrauch an Sauerstoff in der ersten h. trotz des Schlafes **25** %, zuletzt **5** %.

Versuch XXVIII.

Kaninchen, 2290 gr., nicht gehungert. Injection von 37,5 c.c. 20 % Alkohol = 7,5 gr., blutwarm.

Normaler O_2-Consum	in 45	Minuten	1230 c.c.;	Minutenconsum	27,3 c.c.	
Nach Alkohol »	» 30	»	940 »	»	31,3 »	(schläft)
» » »	» 60	»	1630 »	»	27,1 »	

Mehrverbrauch an Sauerstoff in der ersten Periode **14,6** %, in der zweiten **0,8** %.

Versuch XXIX.

Kaninchen, 2170 gr., nicht gehungert. Injection von 130 c.c. 7,4 % Alkohol = 9,6 gr., kalt.

Normaler O_2-Consum	in 60	Minuten	1330 c.c.;	Minutenconsum	22,1 c.c.	
Nach Alkohol »	» 40	»	965 »	»	24,1 »	(tot).

Mehrverbrauch an Sauerstoff **9,05** %.

Rechnen wir vorläufig die Versuche 25—29 vollständig ab, weil diese schon die hypnotisierende, Schlaf bringende und letale Wirkung des Weingeistes mehr repräsentieren, so finden wir fast ausnahmslos eine die Kochsalzversuche weit übertreffende Vergrösserung des Sauerstoffconsums, welche sich maximal bis zu 34 % über die Norm erhebt. Mit dem Anwachsen der Dosis nimmt die Steigerung des Sauerstoffconsums nicht entsprechend zu, sondern hat eher eine geringe Neigung zum Fallen, hält sich jedoch immer erheblich über der Norm. Die grössten Steigerungen wurden in der Regel mit kleinen Dosen und schwachen Concentrationen erreicht, bei denen von einer Reizwirkung nicht die Rede sein kann. Das Kilo Kaninchen verbrauchte durchschnittlich in den Versuchen XIII—XXIV normal 12,27 c.c. Sauerstoff in der Minute (also nur 0,03 c.c. weniger als bei der zweiten Reihe der Kochsalzversuche). Während der ersten Stunde der Alkoholeinwirkung betrug dagegen der durchschnittliche Verbrauch in der Minute 14,77 c.c. und in der zweiten Stnnde 12,58 c.c. Sauerstoff. Das bedeutet demnach *in der ersten Stunde* eine *Steigerung um 20,3 %* und in der *zweiten* ein Plus von *2,5 %*. Diese Steigerung ist erheblich grösser wie bei den Kochsalzversuchen und kann daher nicht allein auf die schon bei den Kochsalzversuchen in Betracht kommenden Momente zurückgeführt werden. Selbst nach Abzug der oben begründeten 6 % bleibt immer noch ein Ueberschuss von 14 %, den wir allein der specifischen Wirkung des Alkohols zuschreiben müssen. Es ist ferner nicht wahrscheinlich, dass nur die gesteigerte Athmung, also indirekt die Erregung des Athemcentrums das Individuum zu einem Mehrverbrauch an Sauerstoff anregt, der in vielen Fällen 1/3 und durchschnittlich 1/5 der Norm beträgt; bei alleiniger Vergrösserung der Respirationsthätigkeit unter Erhaltung aller übrigen

sauerstoffverzehrenden Organe, Gewebe und Zellen auf der Norm, würde diese Steigerung des Consums nicht eine solche Höhe erreichen. Vielmehr müssen wir umgekehrt annehmen, dass die Steigerung des Gaswechsels, speciell des Sauerstoffbedarfs, nicht die *Folge*, sondern die *Ursache* der Erregung des Athmungscentrum ist. Einen gleichen teleologischen Zweck, nämlich die Erhöhung der sauerstofftragenden Oberfläche des Blutes, kann man auch dem anregenden Einfluss des Alkohols auf die Circulationsorgane besonders auf die Vermehrung der Schlagzahl des Herzens zuschreiben. *Die Erregung des Respirationscentrums nach Alkohol ist nicht eine primäre specifische Wirkung, sondern die natürliche Folge der Mehransprüche des Organismus an den Sauerstoff der Luft,* da im Inneren des Körpers *wegen des erhöhten Gasumsatzes der Gewebe* ein Mehrverbrauch von Sauerstoff stattfindet. Wahrscheinlich ist die gesteigerte Verbrennung von Sauerstoff im Organismus, mit welcher vielleicht auch eine vermehrte Ausscheiduug von Kohlensäure Hand in Hand geht, zu einem Theil durch die vermehrte *Muskelunruhe* bedingt. Bei den geringeren Concentrationen, die eher noch grössere Steigerungen des Sauerstoffconsums zu ergeben scheinen, wird auch die vermehrte motorische und *Drüsenthätigkeit* des Magens ein zweites, wenn auch nicht so erhebliches Moment sein (1).

Während der zweiten Stunde ist der Gasaustausch anscheinend so gut wie zur Norm zurückgekehrt. Die durchschnittliche Steigerung von noch 2,5 % kann nicht mehr erheblich in das Gewicht fallen. In viellen Fällen ist der Sauerstoffverbrauch sogar ein wenig unter die Norm zurückgegangen; dieser Rückgang beträgt jedoch nie mehr als 3 %.

Wie verhält sich nun der Sauerstoffverbrauch unter dem Einfluss narkotischer Gaben Alkohols in den Versuchen XXV—XXIX? Schon bei einer leichten Hypnose, während deren das Thier beim Aufrichten an den Ohren, beim Reiz durch Anblasen und Kneifen in einem Stadium augenscheinlicher grösserer Muskelruhe und Reflexverminderung sich befindet, geschweige denn im tiefen Alkoholschlaf, kann von einer vermehrten sichtbaren Muskelunruhe nicht mehr gesprochen werden. Und trotzdem sehen wir in allen Fällen eine deutliche beträchtliche Erhöhung des Sauerstoffconsums eintreten. Der durchschnittliche Verbrauch an Sauerstoff steigt in diesen Fällen pro Kilo Kaninchen von normal 11,59 c.c, auf 13,53 c.c. in der ersten Stunde und fällt in der zweiten Stunde wieder bis zu 11,58 c.c. herab. Die Steigerung beträgt also in der ersten Stunde der Alkoholwirkung durchschnittlich *16,7* %, um in der zweiten Stunde fast absolut

(1) C. Binz: Vorlesungen über Pharmacologie, 2. Auflage, p. 289, 1891.

genau zur normalen Höhe zurückzukehren. Allerdings ist die Mehrkonsumption von Sauerstoff nicht so bedeutend wie bei den kleineren excitierenden Dosen. Immerhin aber tritt der Alkohol dadurch, wenigstens in seiner Stellung als Narcoticum in einen scharfen Gegensatz zu allen übrigen Narcoticis. Während letztere bei Entfaltung ihrer narcotischen Wirkung, ebenso wie der physiologische Schlaf, den Bedarf des Organismus an Sauerstoff bedeutend herabsetzen, ist bei Alkohol eine deutliche Steigerung desselben zu erkennen. Am auffallensten ist dieselbe bei Versuch XXIX :

Das Kaninchen verfiel bald nach der Injection von 9,6 gr. Alkohol in einen sehr tiefen Schlaf mit fast vollständiger Aufhebung der Reflexe, auch an der Kornea.. Erst in diesem Moment wurde das Thier in den Kasten gesetzt, blieb dort die ganze Zeit ausser der Athmung bewegungslos und zeigte trotzdem in den 40′ der Ablesung einen die Norm um über 9 % übertreffenden Sauerstoffverbrauch. Am Ende dieser Becbachtungsperiode erlosch auch die immer schwächer gewordene Athmung; der in den folgenden 10 Minuten noch verzeichnete geringe Bedarf an Sauerstoff wurde lediglich durch das rapide Absinken der Temperatur des Kastens veranlast. Hier, wie in den übrigen citierten Fällen kann von einer vermehrten körperlichen Unruhe, soweit sie wenigstens sichtbar werden kann, natürlich keine Rede sein, da die Thiere sich viel ruhiger wie normal verhielten.

Auch andere Narcotica können die gleiche Wirkung wie Alkohol hervorbringen sobald sie in *ungenügender* Dosis angewandt werden, vorausgesetzt, dass bei ihnen ebenfalls eine der Lähmung des centralen Nervensystems vorausgehende Erregung zum Ausdruck kommt. Während z. B. Thiere, denen kleine Dosen *Aethylurethan* gegeben werden, keinerlei Spur von Erregung oder Unruhe zeigen, ist dies bei einer gewissen Gruppe der Narcotica, wie z. B. *Chloralhydrat* sichtlich der Fall. Am deutlichsten zeigen dies Frösche, welche nach Injection ungenügender und auch vollkommen narcotisch wirkenden Mengen von Chloralhydrat trotz der stärksten Koordinationsstörungen und bereits deutlich ausgesprochener Paresen und Paralysen beständig umherkriechen und einen ganz eigentümlichen Trieb zum Fortbewegen zeigen. Ebenso laufen Hunde, die zu wenig Chloralhydrat erhalten haben oder vor Eintritt der Chloralnarkose sowie nach dem Abklingen derselben fortwährend ruhelos hin und her und suchen selbst, wenn die Füsse schon ihren Dienst versagen, von der Stelle zu kommen. Diesen Thatsachen entsprechen auch die Versuche über den Sauerstoffconsum der Kaninchen, von denen ich nur folgende anführen will.

Versuch XXX.

Kaninchen, 2600 gr., Injection von 0,3 Aethylurethan per os.

Normaler	O_2-Consum in 45 Minuten	1680 c.c.;	Minutenconsum	37,3 c.c.
Nach Urethan	» » 35 »	1190 »	»	34,0 »

Herabsetzung des Sauerstoffconsums um **9,7** %.

Thier ganz normal. Mastdarmtemperatur vor der Injection und nach Schluss der Beobachtung 38°,95 C.

Versuch XXXI.

Kaninchen, 1560 gr. Injection von 0,4 gr. Chlorhydrat in 20 c.c. Wasser blutwarm per os.

Normaler	O_2-Consum in 55 Minuten	1355 c.c.;	Minutenconsum	24,6 c.c.
Nach Chloral	» » 55 »	1630 »	»	29,6 »

Steigerung des Sauerstoffconsums um **20,3** %. Thier ganz normal.

Sobald jedoch Chloralhydrat in narcotischen Dosen angewandt wird und Schlaf bewirkt, setzt es, wie die übrigen Glieder derselben Gruppe, während des Schlafes den Sauerstoffconsum deutlich herab.

In dieser Beziehung steht Alkohol vollständig isoliert da und zeigt keinerlei Analogieen mit anderen Substanzen, da *selbst im Alkoholschlaf die Oxydationsvorgänge gesteigert* sind. Es ist schwer diese Thatsache zu erklären, da unter normalen Verhältnissen bei Herabsetzung der körperlichen Funktionen auf ein geringeres Niveau die Ansprüche an die Sauerstoffaufnahme stets geringer zu werden pflegen; und trotzdem sehen wir im Alkoholschlaf das Gegenteil.

Die auffallende Thatsache, dass der Alkohol auch in deutlich narkotisirender Gabe den Sauerstoffconsum des Kaninchens beträchtlich erhöht, kann unmöglich mit einer etwaigen Steigerung der Muskelunruhe begründet werden, da ja, mit Ausnahme der lebenswichtigen Organe, eine jede Muskelaktion sichtlich ausgeschaltet ist. Wir müssen vielmehr eine allgemeine Steigerung der gesamten Verbrennungsprocesse im Organismus voraussetzen. Die Vermehrung der Gesamtoxydation und mithin der Wärmeproduktion unter der Einwirkung des Alkohols ist um so erklärlicher, als zahlreiche Beobachter eine *Steigerung der Wärmeabgabe durch die erweiterten Hautgefässe* als specifische Wirkung des Alkohols festgestellt haben. Da der Körper durch die Haut eine grössere Wärmemenge ausstrahlt wie normal, würde ein Minus in der Wärmebilanz entstehen wenn nicht der Organismus sich kompensatorisch, solange natürlich der Körper die Wärmebildung und Wärmeabgabe zu regulieren im Stande ist, durch Steigerung der Wärmeproduktion zu schützen verstände.

Zur Vervollständigung meiner Versuche war es daher wünschenswerth auch die Wärmeabgabe bei Kaninchen vor und nach Alkohol zu studieren.

Zu diesem Zweck bediente ich mich des D'ARSONVAL'schen Kalorimeters, selbstverständlich kombiniert mit dem Kontrollkalorimeter. Es wurde jedoch bei denselben nicht die Druckzunahme, sondern nach einer Verbesserung von RUBNER(1) das Volum der durch die Wärmestrahlen sich ausdehnenden Luft gemessen. Da die Kalibrierung des Instrumentes auf elektrochemischem Wege noch zu erfolgen hat, gebe ich nur die Volumvergrösserung der Mantelluft, deren relative Werthe nach der Aichungstabelle in Kalorieen zu übersetzen wären. Das Thier kam nach Messung seiner Mastdarmtemperatur in den Versuchskalorimeter, wurde nach erfolgtem Ausgleich, der durchschnittlich 45 Minuten beanspruchte, wieder herausgenommen, und seine Mastdarmtemperatur abgelesen.

Einige Stunden später wurde der Versuch unter gleichen Kautelen eine Minute nach der Alkoholdarreichung wiederholt.

Die erhaltenen Resultate stimmen volkommen mit dem Beobachtungen früherer Autoren überein und ergeben eine Erhöhung der Wärmestrahlung um mindestens 25 °/o.

Versuch XXXII.

Kaninchen, 635 gr., Injection von 20 c.c. 5 °/o Alkohol = 1,0 gr., blutwarm.

Normale Volumzunahme der Mantelluft			32 c.c.;	Analtemp.		39,45—39,00° C.
Nach Alkohol	»	»	» 41	»	»	38,71—38,00° C.

Steigerung der Wärmeabgabe um **28,1** °/o.

Versuch XXXIII.

Kaninchen, 2880 gr., Injection von 30 c.c. 10 °/o Alkohol = 3,0 gr., blutwarm.

Normale Volumzunahme der Mantelluft			95 c.c.	Analtemp.		39,21—39,40° C.
Nach Alkohol	»	»	» 122	»	»	39,35—39,60° C.

Steigerung der Wärmeabgabe um **28,4** °/o.

Versuch XXXIV.

Kaninchen, 3000 gr., Injection von 25 c.c. 20 °/o Alkohol = 5,0 gr., blutwarm.

Normale Volumzunahme der Mantelluft			107 c.c.;	Analtemp.		39,62—39,68° C.
Nach Alkohol	»	»	» 134	»	»	39,53—39,30° C.

Steigerung der Wärmeabgabe um **25,2** °/o.

Versuch XXXV.

Kaninchen, 2130 gr., Injection von 30 c.c. 20 °/o Alkohol = 6,0 gr., blutwarm.

Normale Volumzunahme der Mantelluft			104 c.c.;	Analtemp.		39,20—39,08° C.
Nach Alkohol	»	»	» 141	»	»	39,60—38,73° C.

Steigerung der Wärmeabgabe um **35,5** °/o.

Der ziemlich beträchtliche Wärmeverlust nach Alkohol zwingt nun

(1) RUBNER : *Ein Kalorimeter für physiologische und hygienische Zwecke.* Zeitschr. für Biologie, Bd. 25, p. 400, 1889.

das Thier einen Ersatz zu schaffen und seine Gesamtoxydation um denselben Procentsatz zu vergrössern.

Bei geringen, rein excitierenden Dosen ist das Plus des Sauerstoffconsums noch etwas grösser; hier kann man die sichtbare motorische Erregbarkeit und wohl auch die gesteigerte Secretion des Magensaftes als fernere Ursachen heranziehen. Aber auch, wenn wir von der Begründung dieser Thatsache ganz absehen, so ist es doch augenscheinlich, dass dieselbe ihrerseits zur raschen Heranschaffung des vom Körper verlangten grösseren Sauerstoffquantums sowohl eine erhöhte Athemthätigkeit, wie eine schnellere Blutcirculation zur Folge haben muss. Umgekehrt die Steigerung des Consums von einer primären Erregung der Athmungscentra herzuleiten, wie sie WILMANS annimt, ist nicht angängig, da die erhaltenen Werthe zu gross sind.

Um einen direkten Massstab für die Erregbarkeit des Athmungscentrums unter der Einwirkung des Alkohols zu gewinnen, versuchte ich noch in einer weiteren Versuchsreihe den Ausschlag zu messen, den die Einathmung einer *Kohlensäuremischung* von bestimmten Gehalt auf die Art und Grösse der Athmung erzeugt. Bei Versuchen, die am Menschen angestellt wurden, hat LOEWY (1) nach Alkohol keine deutliche Aenderung der typischen Reaction wahrgenommen. Falls das Respirationscentrum durch Alkohol in einen höheren Grad der Erregbarkeit versetzt wird, muss auch die Reaction auf einen physiologischen Reiz, nämlich die Kohlensäureüberladung der Athmungsluft und des Blutes, erhöht sein; das Gegenteil ist ja z. B. bei Morphin der Fall.

Beim Kaninchen steigt das Gesamtvolum der Athmung nach Kohlensäure-Einathmung, sowohl im normalen Zustand wie nach der Injection kleiner Dosen Alkohol, aber *das Einzelvolum sinkt relativ* und steigt nur absolut. Nach grösseren Dosen Alkohol steigt auch das absolute Einzelvolum nicht mehr constant, sondern sinkt bisweilen. Die gewonnenen Resultate sind nicht recht verwerthbar : eine *erhöhte* Erregbarkeit des Athmungscentrums für den Kohlensäurereiz scheint Alkohol nicht zu veranlassen.

Fassen wir die in vorstehender Arbeit gewonnenen Resultate zusammen, so können wir etwa folgendes sagen :

1) *Die erregende Wirkung des Alkohols auf die Athmung ist nothwendige Folge der Steigerung des Sauerstoffconsums.*

---

(1) LOEWY : *Zur Kenntnis der Erregbarkeit des Athemcentrums.* Archiv für die ges. Physiologie, Bd. 47, p. 601, 1890.

2) *Die Steigerung des Sauerstoffverbrauchs* selbst bei tief narkotisch wirkenden Dosen geschieht, um durch ***vermehrte Wärmeproduction die vermehrte*** *Wärmeausstrahlung* zu kompensieren. Rein excitierende Gabe erhöhen den Sauerstoffconsum noch etwas stärker wegen der ***gesteigerten Muskelunruhe*** *und vielleicht Magenthätigkeit.*

Elberfeld, 9 Januar 1900.

ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

VOLUME VII

avec 8 figures intercalées dans le texte et 4 planches.

BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
20, RUE DU MARCHÉ-AU-BOIS.

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR,
8, PLACE DE L'ODÉON.

1900.

TABLE DES MATIÈRES DU VOLUME VII.

J. POHL : Ueber Blutimmunität, p. 1.

J. MEURICE : Intoxication et désintoxication de différents nitriles par l'hyposulfite de soude et les sels métalliques, p. 11.

H. KIONKA : Zur Kenntniss des Stoffwechsels fleischgefütterter Hühner, p. 55.

K. MORISHIMA : Giftigkeitsgrad, Absorptionsgeschwindigkeit und Immunisirungsvermögen des Arseniks, p. 65.

G. GABRITSCHEVSKY : Sur la propriété antitoxique des couleurs d'aniline, p. 115.

A. J. J. VANDEVELDE : Détermination du pouvoir toxique des alcools monoatomiques par la plasmolyse, p. 123.

W. FILEHNE : Ueber die Durchgängigkeit der menschlichen Epidermis für Gase (mit 2 Fig.), p. 133.

E. HÉDON : Sur la résorption intestinale des sucres dans ses rapports avec les lois de la pression osmotique, p. 163.

A. JODLBAUER : Ueber die Wirkung von Tetramethylammoniumchlorid (1 Curve), p. 183.

GIUSEPPE GOLA : Il comportamento del mercurio nell'organismo, p. 203.

EMANUEL FORMÁNEK : Ueber die Einwirkung von Ammonniumsalzen auf den Blutkreislauf und das musculomotorische System (1 Tafel), p. 229.

J. MORGENROTH : Zur Kenntnis des Tetanus des Frosches, p. 265.

K. MORISHIMA : Ueber das Entgiftungsvermögen des Natriumthiosulfats gegen Jodcyan, p. 273.

PAUL COURMONT : Sur la toxicité des exsudats pathologiques des séreuses, p. 281.

J. F. HEYMANS et PAUL MASOIN : La toxicité diachronique de quelques composés cyanogénés, p. 297.

EDMOND FIQUET : Propriétés physiologiques des nitriles à fonction complexe, p. 307.

EMANUEL FORMÁNEK : Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung des Mono-, Di- und Trimethylaminchorhydrats auf den Kreislauf mit Bezug auf die chemische Constitution dieser Verbindungen (1 Tafel), p. 335.

KARL ERICH MARUNG : Ueber das Verhalten des Jods zum Harn, p. 369.

C. TH. ARCHANGELSKY : Die Wirkung des Destillats von Kaffee und von Thee auf Atmung und Herz, p. 405.

EDMOND BUFFA : Sur l'état de combinaison des sels dans le sérum du sang, p. 425.

FRANCESCO CIGNETTI : Tossicità del siero di sangue e del succo muscolare di tinca, p. 433.

MARCO SOAVE : Sulla pretesa volatilità del calomelano alla temperatura di 37°. Potere riduttore dei tessuti animali sul calomelano e sugli altri composti mercurosi, p. 461.

H. KIONKA : Zur Theorie der Narkose (2 Abbildungen), p. 475.

Aus dem pharmakologischen Institut der Deutschen Universität in Prag (Dir. Prof. J. Pohl).

Ueber Blutimmunität.

von

J. POHL.

Wenn man die Entwicklung der modernen Immunitätslehre verfolgt, so bemerkt man mit einem Gefühl des Unbehagens, wie zur Erklärung und Zusammenfassung an sich richtig beobachteter Tatsachen in endloser Folge neue hypothetische Kräfte und Principien als bestehend angenommen werden; ich verweise hier nur auf die termini : Alexine, Toxoide, Epitoxoide, Leucocydine, Lysine, Addimente, Seitenketten, haptophore Gruppen, u. s. w. in infinitum.

Gegenüber derartigen Gruppirungen besteht das Bedürfniss, jene Naturerscheinungen dem chemischen Verständniss nahe zu bringen.

Als eine der wichtigsten Fragen des grossen Immunisirungsproblems ist die nach der Beziehung der Antikörper zu den Toxinen anzuführen.

Auch hier droht, wie mir scheint, eine voreilige Abstraction nüchterner Forschung den Weg zu verstellen, wenn Behring's Lehre (1), dass es sich bei den Diphterie-Antitoxinen nicht um chemische Substanzen, sondern um eine Kraft, die gar nicht dargestellt werden kann, handle, allgemein anerkannt werden würde.

Die Tatsache, dass gegen die meisten Infectionskrankheiten specifische

(1) S. Verhandlungen des XV. Congresses f. innere Medic. Berlin, 1897.

Sera oder Antikörper existiren, spricht ebenso für die Umwandlung der specifischen Toxine in jene, als auch für eine, in zahlreiche Varianten mögliche chemische Reactionsfähigkeit des thierischen Körpers.

Die Frage nach der *Art* dieser Vorgänge im Einzelfall ist nun bei der ungenügenden chemischen Charakteristik der bacteriellen Toxine derzeit mit ihnen nicht durchführbar. Gelänge es aber durch ein scharf characterisirtes chemisches Individuum Erscheinungen wie durch Toxine hervorzurufen und aus demselben einen Antikörper entstehen zu sehen, so wäre damit eine Voraussetzung oder gar ein Schritt zur Lösung jener Frage gethan.

Was in der Literatur über Immunisirung gegen organische Basen vorliegt — GIOFFREDI's Versuche mit Morphin an Hunden, SABBATINI's und LEWIN's (1) Versuche mit Atropin — ist wenig aufmunternd.

Meine Versuche knüpfen an die Beobachtung LANGER's (2) über die Schutzwirkung des Serums gegen die blutkörperchenlösende Kraft des Bienengiftes.

Es sollte entschieden werden, ob in dieser Schutzwirkung eine besondere, nur gegen jenes Gift wirksame Eigenschaft, oder die Äusserung eines allgemeinen, auch gegen andere, ähnlich wirksame Substanzen bestehenden Vermögens vorliegt.

Als blutkörpchenlösende Stoffe kommen in Betracht : Salzlösungen, flüchtige Stoffe der Fettreihe, Saponin, Solanin, Gallensäuren, etc.

Während die globulicide Wirkung der ersteren auf Quellung und Schrumpfung, die der flüchtigen Stoffen auf Lösung von Stromabestandteilen beruht, fehlt eine präcise Vorstellung über die auflösende Wirkung der übrigen, noch in schwächsten Concentrationen in isotonischen Lösungen äusserst kräftig wirkenden Stoffe, wie Solanin, Saponin, Phallin, Arsenwasserstoff; nur für das Solanin lassen die Angaben von PERLES (3) eine directe Arrosion des Stromas annehmen. Da der chemische Nachweiss des Saponins noch alles zu wünschen übrig lässt, so verwandte ich zu folgenden Versuchsreihe meist das *Solanin*, das ausserdem sich noch deswegen empfahl, weil seine übrigen physiologischen Wirkungen — örtliche Reizung, Nierenschädigung, vasomotorische und nervöse Störungen — sich vielfach mit der Wirkung thierischer Toxine (Schlangengift) decken.

(1) Deutsche med. Wochenschrift, 1899, n° 3.

(2) Dieses Archiv. Bd. VI, p. 181.

(3) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. XXVI, p. 88, 1890.

I.

Vorerst war festzustellen, ob das Blutserum dem Solanin gegenüber schützend wirke.

Hierüber bringen folgende Versuche Aufschluss :

Versuch I.

1. — *a)* 1 c.c. 0,6 % NaCl-lösung + 0,05 c.c. einer 0,1 % Solaninacetatlösung (im physiolog. NaCl-lösung) + 1 Tropfen frisches Hundeblut : nach 45 Secunden beginnende, nach 1 Minute vollständige Lösung des Blutfarbstoffes.

b) 1 c.c. 0,6 % NaCl-lösung + 0,1 c.c. derselben Solaninlösung + Blut : nach 20 Secunden vollständige Lösung.

c) 1 c.c. Hundeblutserum + 0,05 c.c.
1 » » + 0,1 »
1 » » + 0,2 »
} derselben Solaninlösung + Blut zeigen nach 24 Stunden keine Lösung.
1 » » + 0,3 » + Blut wird allmählig lackfarben.

2. — *a)* 1 c.c. 0,6 % NaCl-lösung + 0,05 vom 0,1 % Solaninlösung + 1 Tropfen Hundeblut : Lösung in 20 Secunden.

b) 1 c.c. Rindsserum + 0,05 derselben Lösung + Hundeblut : bleibt unverändert.
1 » » + 0,1 » » + » » »
1 » » + 0,2 » » + » wird lackfarben.

(Rindsblutserum ist, nach einem Controlversuch, isotonisch für Hundeblut.)

3. — *a)* 1 c.c. NaCl-lösung + 0,05 vom 0,1 % Solaninlösung + Kaninchenblut wird in 20 Sekunden lackfarben.

b) 1 c.c. Kaninchenblutserum + 0,05
+ 0,1
} 0,1 % Solanin-l. + Blut = bleibt zwei Stunden unverändert.
+ 0,2 0,1 % S.-l. = (S.-l.) + Blut : wird erst in einer Stunde partiell lackig.

Es schützen somit *alle* untersuchten Sera Blutkörperchen vor der doppelten bis vier-fachen Giftdosis.

Dass diese Schutzwirkung nicht rein physikalischen Ursprungs ist (Dichte, etc.), lehrten Versuche mit Eiereiweiss, 2 % Gummilösung, welche Stoffe sich gleich physiologischer NaCl-lösung als indifferent erwiesen.

Auch Chlorcalcium-, Kochsalz-zusatz ändert die Zahlenverhältnisse nicht in der Art des Blutserums. Der Schutzkörper des Blutserums war nicht in Alkohol löslich.

Es wurde nunmehr versucht, durch protrahirte Darreichung kleiner Solaninmengen an Kaninchen die Schutzkraft ihres Blutserums zu ändern. Gleich der erste Versuch gab ein positives Resultat und führte zu einer Vorstellung über die Natur des Schutzkörpers.

Versuch II.

1970 gr. schweres Kaninchen. Dasselbe erhält am 9ten, 11ten, 13ten, 17ten Mai 1899 je 0,01 gr. am 18ten 0,02 gr. Solanin subcutan, sein Körpergewicht war bis zu diesem Tag

auf 1750 gr. herabgegangen, im Harn findet sich nur eine Spur Eiweiss. Am 19ten wird ein Aderlass von 20 c.c. zur Serumgewinnung gemacht und am 20ten folgender Versuch aufgestellt :

a) Controlversuch am normalen Kaninchen.

1 c.c. NaCl-lösung (0,6 $^0/_0$) + 0,1 c.c. von 0,1 $^0/_0$ Sol.-l. + Kaninchenblut, in 20″ lackfarben

1 c.c. Normalblutserum	+ 0,1 » » » » »	noch nach einer Stunde unverändert.
	+ 0,2 » » » » »	
	+ 0,3 » » » » »	in 5 Minuten

vollständig lackfarben.

b) 1 c.c. des Solanin-immunserums	+ 0,3 c.c. von 0,1 $^0/_0$ S.-l. + Blut	Alle Probe setzen die Blutkörperchen als Sediment ab, und werden selbst nach mehreren Stunden nicht lackfarben.
	+ 0,5 » » » »	
	+ 0,7 » » » »	
	+ 1,0 » » » »	

Das Solaninthier-serum hatte somit eine Steigerung der Schutzwirkung um, mindestens, das *zehnfache* erfahren.

In Erinnerung der Arbeitsresultate von EHRLICH(1) mit Abrin, von DZIERZGOWSKI(2) mit dem Diphterietoxin werde nun weiter verfolgt, ob der « Schutzkörper » durch den Harn ausgeschieden wurde.

c) 1 c.c. Harn eines Normalthieres wird mit 0,05 c.c. obiger Solanin-lösung + Blut, partiell lackfarben.

1 c.c. Harn eines Normalthieres + 0,1 c.c. sofort in toto lackfarben.

d) 1 c.c. Harn eines zweiten Controlthieres schwach, alkalisch reagirend, wird mit 0,05 c.c. Sol.-l. + Blut in 25″ lackfarben.

e) Harn des Solanin-immunthieres.

In 1 c.c. Harn + 0,1 c.c. bis 1 c.c. derselben Solanin-lösung + Blut bleiben tagelang unverändert, die Blutkörperchen setzen sich ab.

Der ***Immunkörper*** war somit in ***den Harn übergegangen.***

Es fiel nun auf, dass der Harn des immunisirten Thieres kräftig sauer reagirte.

Hieng dies mit der immunisierenden Wirkung des Harns zusammen?

Ein Quantum desselben wurde desshalb durch vorsichtigen Alkalizusatz so alkalisch gemacht, wie der Controlharn der Normalthiere, die ausfallenden Phosphate wurden abfiltrirt und mit dem Filtrate folgender Versuch angestellt :

1 c.c. Filtrat + 0,1 c.c. der 0,1 $^0/_0$ Solan.-l. + Blut, wird in einigen Minuten lackfarben.
1 c.c. » + 0,2 » » » » » wird in 40″ lackfarben.

Es hatte somit die ***Neutralisation des Immun-Harns, das heisst die Umwandlung der sauren Phosphate in neutrales und basisches Phosphat, die Schutzwirkung desselben aufgehoben.***

(1) Deutsche med. Wochenschrift, 1891.

(2) Archiv. für exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 38, p. 186.

War dieser Schluss berechtigt, dann musste auch in physiologischer Salzlösung das saure Phosphat eine Schutzwirkung entfalten, was nun auch tatsächlich der Fall war.

Versuch III.

a) 1 c.c. 0,6 % NaCl-lösung + 0,05 c.c. von 0,1 % Solaninlösung = 0,00005 Solanin + Blut, wird lackfarben.

b) Saures phosphorsaures Natron zu 1 % in physiologischer Kochsalzlösung gelost + Blut, setzt sich klar ab.

c) 1 c.c. derselben Phosphatlösung
+ 0,1 c.c. der 0,1 % Solanin-l. + Blut.
+ 0,5 » » 0,1 % » + »
+ 0,2 » einer 0,5 % Solanin-l. + Blut,
bleiben unangegriffen.
+ 0,2 einer 0,5 % S.-L. + Blut wird erst nach zwei Stunden partiell lackfarben.

Es vermochten somit bei Gegenwart von saurem Phosphat selbst 0,001 gr. Solanin — gegenüber dem Normalversuch *a)* eine *zwanzigfache* Menge — keine Blutkörperchen-lösung zu bewirken.

Versuch IV.

a) 1 c.c. 0,6 % NaCl + 0,05 c.c. einer 0,1 % Solaninlösung + Blut, wird allmählig lackfarben.

1 c.c. 0,6 % NaCl + 0,1 c.c. einer 0,1 % Solaninlösung + Blut, wird in 10 Sekunden lackfarben.

b) 1 c.c. Kaninchenblutserum + 0,2 c.c der Solaninlösung + Blut
1 » » + 0,3 » » » + » } bleibt unverändert.
1 » » + 0,4 » » » + » ist nach 1 Min. lackfarben.

c) 1 c.c. desselben Serums + 0,2 einer 10 % Lösung des sauren Phosphats + 0,2 einer 0,5 % Solaninlösung + Blut, bleibt unverändert; + 0,3, wird lackfarben.

1 c.c. desselben Serums + 1 c.c. der sauren Phosphatlösung + 0,5 c.c. der 0,5 % Solaninlösung + Blut : bleibt bis zum nächsten Tag klar.

1 c.c. desselben Serums + 1 c.c. der sauren Phosphatlösung + 1 c.c. der 0,5 % Solaninlösung + Blut, ist noch nach einer Stunde nicht lackfarben; erst am nächsten Morgen bemerkt man Auflösung der rothen Blutkörperchen.

Es ist demnach im Verhältniss zum Normalversuch mit physiologischer Salzlösung eine ***absolute Schutzwirkung*** gegenüber der *50*-fachen, eine Hemmungswirkung gegenüber der *100*-fachen Giftdosis nach Zusatz des sauren Phosphats zu verzeichnen.

Diese Schutzwirkung hat nichts zu thun mit eine Steigerung der molecularen Concentration der Lösung, denn sie wird bei Zusatz von Kochsalz in gleicher Menge nicht erreicht. Sie hat ferner ***keine specifischen Beziehungen*** zum sauren *Phosphat*, da — wie specielle Versuche lehrten —

auch saures Natrium*sulfat* eine homologe Schutzwirkung entfaltet, nur trit bei letzterem eine Verfärbung (Haematinbildung?) des ungelösten Blutfarbstoffes ein.

Neutralisirt man das Solanin statt mit Essigsäure, wie es in vorstehenden Versuchen immer geschehen ist, mit saurem Phosphat, so rufen die gleichen Mengen des Solaninphosphats Blutkörperchenlösung hervor.

Ferner gelingt es leicht, aus jenen Solaninphosphatgemengen, die keine Blutkörperchenlösung bewirken, (somit nach der geläufigen Nomenclatur den Immun- oder Schutzkörper enthalten), durch Behandlung mit Alkohol, Lösung des Alkoholrückstandes in Wasser, nach Ammoniakzusatz unverändertes Solanin in Flocken auszufällen : es besteht somit für diesen Fall der Blutimmunität gar keine directe chemische Beziehung zwischen Toxin und Antitoxin.

Lösungen von glycerinphosphorsaurem Natrium, Emulsionen von Lecithin haben keinen Einfluss auf die Solaninwirkung.

II.

Weitere Versuche bezweckten das Geltungsgebiet des sauren Phosphats für einige andere Blutkörperchen lösende Agentien festzustellen.

Gegenüber *Saponin* ist es völlig *indifferent :* bei denselben Concentrationen an Gift erfolgt mit und ohne Anwesenheit von saurem Phosphat Lösung, eine Tatsache, die darauf hinweisst, dass die Blutkörperchenlösung bei diesem Gift auf ganz anderer Ursache beruhen muss, als beim Solanin.

Hingegen bewährte sich das saure Phosphat gegenüber dem *Ichthyotoxin,* dem blutkörperchenlösenden Princip des Aalserums. Die Versuche mit diesem Gift sind insofern weniger angenehm durchzuführen, als sich das Phaenomen der Blutkörperchenlösung immer langsamer abspielt als beim Solanin.

Als ein Beispiel sei folgender Versuch angeführt :

Versuch V.

1 c.c. 0,8 % NaCl + 0,0001 c.c. Aalserum + 2 Tropfen Kaninchenblut, ist am anderen Morgen deutlich lackfarben.

1 c.c. 0,8 % NaCl + 0.0004 c.c. Aalserum ist nach 45' lackfarben.

1 » » » » + 0,0300 » » » nach 2' »

1 » » » » + 0,0300 » » + 0,1 gr. NaCl, in 2' lackfarben.

1 » » » » + 0,0300 » » + 0,1 gr. NaH_2PO_4, ist noch am nächsten Tag völlig unverändert.

Somit blieb die 300-fache Giftmenge unwirksam.

L. Camus und E. Gley haben in einer gründlichen Studie (1) die Bedingungen der erworbenen und natürlichen Immunität gegenüber Aalserum verfolgt und eine Summe bemerkenswerter Tatsachen für dessen Giftwirkung festgestellt.

Es hat ferner wie die Genannten H. Kossel (2) ein Anti-Ichthyotoxinserum gewonnen.

Um nun die von den drei Forschern übereinstimmend nachgewiesene Schutzwirkung des Serums des gegem Aalgift immunen Thieres, das gleich dem Antiricin (Ehrlich) in vitro ein vielfaches der Giftdosis entgiftet, mit der vorstehende geschilderten Schutzwirkung des sauren Phosphats zu vergleichen und um überhaupt die Bedeutung der Alkalescenzverhältnisse des Blutes auch am Serum des Immunthieres festzustellen, wurde folgender Versuch angestellt.

Vorerst hebe ich hervor, dass ich, gleich Camus und Gley, eine Schutzwirkung des normalen Kaninchenserums gegenüber dem Ichtyotoxin nicht nachweisen konnte.

Versuch VI.

Aalserum wird durch Zusatz einer Lösung, die 0,8 gr. NaCl + 0,125 gr. Fluornatrium in 100 c.c. enthält, aufs fünffache verdünnt.

Ein 1200 gr. schweres Kaninchen erhält innerhalb 10 Tagen subcutan einmal 0,1, denn 5 mal 0,15 c.c. (auf unverdünntes Serum berechnet). Am 10ten Tag besteht starke Albuminurie, das Gewicht ist auf 920 gr. herabgesunken. Das Thier wird durch Verbluten getödtet, von einem Teil des Blutes das Serum gewonnen, ein zweiter wird zur Alkalescenzbestimmung benützt.

Normales Kaninchenserum + **0,004** gr. Aalserum + Kaninchenblut wurde nach 24 Stunden lackfarben.

Das Serum des Versuchthieres blieb auf Zusatz von **0,1** gr. Aalserum + Kaninchenblut klar, die Blutkörperchen setzten sich unverändert ab.

Das Immunserum schützte also vor der 250-fachen Giftdosis.

Die *Alkalescenzbestimmung* (mit 5 c.c. Aetherwasser + 5 c.c. Blut + gegen Lacmoid neutralisirtem gesättigtem Ammonsulfat (3) durchgeführt) ergab in zwei Bestimmungen die Werte auf 100 Blut : 0,112 gr. NaOH und 0,104 gr. NaOH.

Normale Controlthiere lieferten Werte von 0,168 und 0,152 gr. NaOH pro 100 c.c.

Trotz des positiven Ausfalls dieser Versuche darf man aber die Schutz-

(1) Dieses Archiv, Bd. V, p. 247, 1898.
(2) Berlin. klin. Wochenschrift, Bd. II, p. 14, 1898.
(3) S. Spiro und Pemsel : Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XXVI, p. 248.

wirkung des Immunserums nicht ausschliesslich auf die Alkalescenzverminderung beziehen.

Wäre dem so, dann hätte das Immunserum durch Alkalizusatz seine Schutzwirkung verlieren müssen, was im betreffendem Versuch nicht der Fall war. Ferner hätte das Immunserum, das mittelst Aalgift gewonnen wurde, gegen Solanin Schutzwirkung entfalten müssen, was wiederum nicht der Fall war. Bei der Schwierigkeit, hier zu lande grössere Mengen Aalgift zu erhalten, musste ich mich auf obigen Versuch beschränken.

Fernere Versuche, auch die übrigen Wirkungen des Solanins oder Ichthyotoxins am Versuchsthier durch Mengen der Gifte mit saurem Phosphat zu hindern, seien hier nicht angeführt, da sie bisher nicht konstante Resultate lieferten.

Die mitgeteilten Tatsachen scheinen mir nun trotz ihrer derzeitigen Unvollständigkeit allgemeine Bedeutung zu besitzen :

Es ist an einem isolirten Gewebe — der Blutflüssigkeit — die Antitoxinwirkung extra corpus erprobt worden; es ist für diesen Fall erwiesen worden, dass *zwischen Toxin* und *Antitoxin gar keine chemische Beziehung besteht.*

Ferner ist ein neues Princip des Immunisirungsvorganges aus den Versuchen zu erschliessen : das *Eindringen* des Giftes in die sonst empfindlichen Blutscheiben wurde durch die Gegenwart des sauren Phosphats verhindert.

Die Blutzellen sind umspült vom schädigenden Agens und erkranken trotzdem nicht. Diese merkwürdige Erscheinung zu erklären, vermag ich derzeit nicht : hier müssen noch weitere Versuche über die Permeabilität der roten Blutkörperchen bei Änderung der Reaction des Menstruums angestellt werden. Sehr warscheinlich ist, dass die Blutkörperchen als solche nicht verändert werden, wenn man Resultate der Versuche H. KOSSEL's(1) und CAMUS und GLEY's(2) mit gegen Aalserum immunisirten Thieren — sie centrifugirten das Serum von den Blutscheiben und zeigten, dass letztere *keine* abnorme Resistenz erworben hatten — auf meine Versuche übertragen darf. Es würde somit neben das durch BEHRING, EHRLICH und KITASATO mit einwurfsfreien Versuchen gestützte Princip der Immunisirung durch *chemische* Neutralisation des Giftes noch ein *physikalisches* Hemmen des Gifteindringens in sonst empfindliche Zellen eine Art des Immunisirungsvorganges sein.

(1) Loc. cit.

(2) Loc. cit., p. 301.

Die Bildung saurer Producte ist ein Glied in der Kette jener Reactionsvorgänge, die der thierische Organismus entwickelt, um Gifte unschädlich zu machen. Ich hebe den Ausdruck « saure Producte » hervor, weil in einer nach völligem Abschluss meiner Versuche mir zur Kenntniss gelangten Arbeit von JEAN DANYZ(1), dieser den Phosphaten als solchen eine Schutzwirkung zuschreibt. Neutrales Phosphat ist aber gegenüber Solanin und Ichthyotoxin so indifferent wie Kochsalz und, wie oben erwähnt wurde, saures Sulfat so leistungsfähig wie saures Phosphat.

Prag, 28 Januar 1900.

(1) Annales de l'Institut Pasteur, nº 7, juillet 1899.

Travaux du laboratoire de pharmacodynamie et de thérapie de l'Université de Gand.

18. Intoxication et désintoxication de différents nitriles par l'hyposulfite de soude et les sels métalliques

PAR

J. MEURICE.

Sur le conseil et sous la direction de M. le professeur HEYMANS, nous avons repris l'étude des propriétés toxiques des nitriles, ainsi que celle de la désintoxication de ces poisons.

Comme on le sait, cette question a déjà fait l'objet de recherches entreprises successivement par LANG(1), HEYMANS et MASOIN(2) et VERBRUGGE(3); et c'est au point où leurs investigations se sont arrêtées, qu'à notre tour nous avons poursuivi ce sujet tout en l'étendant dans divers sens.

C'est ainsi qu'il nous a paru indiqué de continuer ces recherches, en ce qui concerne l'intoxication des nitriles et leur désintoxication par l'hyposulfite de soude, en choisissant nos sujets d'expérience parmi une troisième classe de vertébrés, à savoir les oiseaux, dont nous avons pris le pigeon comme représentant. Nous avons d'autre part adjoint à la série de composés nitriliques déjà étudiés, d'autres de découverte plus récente et mis à notre disposition par M. le professeur HENRY.

Ensuite nous avons étudié le pouvoir antitoxique de certains métaux

(1) S. LANG : *Ueber Entgiftung der Blausäure.* Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1895. Bd. XXXVI, S. 75.

(2) J. F. HEYMANS et P. MASOIN : *Etude physiologique sur les dinitriles normaux.* Arch. internat. de Pharmacodynamie, 1897, vol. III, fasc. 1 et 2, p. 177.

(3) R. VERBRUGGE : *Toxicité des mononitriles gras et aromatiques et action antitoxique de l'hyposulfite de soude vis-à-vis de ces mononitriles.* Arch. internat. de Pharmacodynamie, vol. V, fasc. 3 et 4, p. 161.

lourds, et plus particulièrement celui du cobalt, vis-à vis de ces mêmes poisons, et cela chez trois représentants appartenant à trois classes de vertébrés, à savoir : le lapin, le pigeon et la grenouille.

PREMIÈRE PARTIE.

Toxicité des nitriles et pouvoir antitoxique de l'hyposulfite de soude vis-à-vis de ces poisons chez le pigeon.

Les composés nitriliques dont nous nous sommes occupé, peuvent être classés comme suit :

1° *Cyanures alcalins :*

Cyanure de potassium KCN.

2° *Mononitriles gras normaux :*

Acétonitrile $CH_3\text{-}CN$.

Propionitrile $CH_3\text{-}CH_2\text{-}CN$.

Butyronitrile $CH_3\text{-}(CH_2)_2\text{-}CN$.

3° *Mononitriles gras iso-homologues :*

Isobutyronitrile $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}> CH\text{-}CN$.

Isovaléronitrile $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}> CH\text{-}CH_2\text{-}CN$.

Isocapronitrile $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}> CH\text{-}(CH_2)_2\text{-}CN$.

4° *Nitriles alcools :*

Lactonitrile $CH_3\text{-}CH(OH)\text{-}CN$.

Nitrile α oxybutyrique $CN\text{-}CH(OH)\text{-}CH_2\text{-}CH_3$.

Nitrile β oxybutyrique $CN\text{-}CH_2\text{-}CH(OH)\text{-}CH_3$.

Nitrile γ oxybutyrique $CN\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2(OH)$.

Amygdalonitrile $C_6H_5\text{-}CH(OH)\text{-}CN$.

Acétonecyanhydrine $CN\text{-}C(OH) < \begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$.

Chloralnitrile $CCl_3\text{-}CH(OH)\text{-}CN$.

5° *Nitriles acides :*

Acide cyanacétique $CN\text{-}CH_2\text{-}COOH$.

Cyanacétate d'éthyle $CN\text{-}CH_2\text{-}CO_2(C_2H_5)$.

6° *Nitriles aromatiques :*

Benzonitrile $C_6H_5\text{-}CN$.

Benzylnitrile $C_6H_5\text{-}CH_2\text{-}CN$.

Tolunitrile ortho $C_6H_4 < \begin{matrix}CN\\CH_3\end{matrix}$.

7° *Dinitriles normaux :*

Nitrile malonique $CN-CH_2-CN$.
Nitrile succinique $CN-(CH_2)_2-CN$.
Nitrile pyrotartrique $CN-(CH_2)_3-CN$.

La plupart de ces composés cyanogénés ont été décrits dans les travaux cités plus haut.

Ceux dont l'action toxique n'a fait l'objet d'aucune étude antérieure, en particulier chez le pigeon, sont les suivants :

Nitrile α oxybutyrique(1)	Acétonecyanhydrine
» β »	Chloralnitrile
» γ »	

Nous pouvons encore ajouter le cyanure de potassium, qui jusqu'ici n'avait point été étudié chez le pigeon au point de vue de la désintoxication par l'hyposulfite de soude.

Ces différentes substances ont été administrées de façons diverses suivant leurs propriétés physiques.

L'acétonitrile, composé cyanogéné liquide, relativement peu toxique, exerçant à peine une irritation locale, a été injecté en nature.

Le cyanure de K, le lactonitrile, les nitriles α, β, γ oxybutyriques, l'acétonecyanhydrine, le chloralnitrile et les trois dinitriles normaux furent administrés en solution dans l'eau distillée. Quant aux autres nitriles, qui ne se dissolvent pas dans l'eau, nous avons eu recours à la solution ou suspension dans l'huile d'olives pour les introduire dans l'organisme.

Afin d'injecter plus facilement des quantités rigoureusement dosées, nous nous sommes servi, excepté pour l'acétonitrile, de solutions soit au 1/50, soit au 1/100, soit au 1/1000, et de solutions intermédiaires suivant la toxicité.

Comme voie d'administration, nous avons adopté l'injection intramusculaire, cette injection étant pratiquée dans la masse des muscles pectoraux du pigeon.

Cette première partie de nos recherches a un double but : *a)* déterminer la toxicité, et tout particulièrement la dose simplement mortelle de chacun de ces nitriles, tout en relevant la marche et les symptômes de l'intoxication qu'ils provoquent; *b)* étudier l'action désintoxicante de l'hyposulfite de soude vis-à-vis de chacun de ces composés cyanogénés. A cet effet une dose

(1) Ces trois nitriles oxybutyriques ont été mis à notre disposition par M. le professeur HENRY : voir *Sur les nitriles-alcools aliphatiques et leurs dérivés*, par L. HENRY. Mémoires cour. de l'Ac. r. des sciences de Belgique, t. LVII, 1898.

non mortelle d'hyposulfite de soude en solution aqueuse est injectée dans un des muscles pectoraux, et environ une demi-heure après, lorsque l'hyposulfite de Na était absorbé et avait saturé les liquides organiques, on injecte dans l'autre muscle pectoral le poison, à des doses toujours sûrement mortelles, et éventuellement croissantes, si désintoxication il y a.

A. — Toxicité des Nitriles.

TABLEAU I. — *Cyanure de potassium (calculé en acide prussique).*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de KCN (en HCN) par animal en mgr.	Quantité de KCN (en HCN) par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	365	0,365	0,001	—	Perte de l'équilibre, vomissements. Durée d'intoxication : 10 minutes.
2	363	0,453	0,00125	—	Perte de l'équilibre, légères convulsions, paralysie, respiration ample. Durée d'intoxication : 20 minutes environ.
3	284	0,426	0,0015	+	Convulsions violentes, pupilles dilatées. Mort après 4 minutes.

TABLEAU II. — *Acétonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'Acétonitrile par animal en gr.	Quantité d'Acétonitrile par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	350	0,175	0,50	—	Intoxication nulle.
2	360	0,360	1	—	Légère parésie. Durée de l'intoxic. 7 heures.
3	430	0,86	2	—	Forte parésie, paralysie. Durée d'intox. 23 hs.
4	320	0,80	2,5	—	» » » » » 55 »
5	385	1,155	3	—	Paralysie. Durée d'intoxication 24 heures.
6	312	1,092	3,5	—	» » » 65 »
7	315	1,265	4	+	» Mort après 23 heures.
8	345	1,552	4,5	+	» » » 19 »
9	327	1,635	5	+	» » » 23 »
10	356	2,492	7	+	» » » 7 »
11	322	2,576	8	+	» » » 7 »

TABLEAU III. — *Propionitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Propionitrile par animal en mgr.	Quantité de Propionitrile par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	395	395	1	—	Parésie légère. Durée d'intoxication 12 heures.
2	405	445	1,10	—	Parésie. Durée d'intoxication 12 heures.
3	314	392	1,25	+	» Mort après 1 h. 20'.
4	406	609	1,50	+	» » » 1 h. 45'.
5	385	770	2	+	» » 1 h. 5'.
6	405	1215	3	+	» » 1 h. 50'.

TABLEAU IV. — *Butyronitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Butyronitrile par animal en mgr.	Quantité de Butyronitrile par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	363	181	0,50	—	Intoxication nulle. Quelques vomissements.
2	365	365	1	—	Parésie légère. Durée d'intox. ca 15 heures.
3	318	333	1,05	—	Convulsions violentes. Durée d'intox. 12 hs.
4	373	410	1,10	+	» » Mort après 1 heure.
5	289	486	1,25	+	» » » » 45 minutes.

TABLEAU V. — *Isobutyronitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'Isobutyronitrile par animal en mgr.	Quantité d'Isobutyronitrile par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	380	380	1	—	Parésie. Durée d'intoxication 12 heures.
2	350	427	1.25	—	Forte parésie. Durée d'intox. 18 à 20 heures.
3	315	472	1,50	—	» » » » 18 à 20 »
4	306	612	2	—	» » » » 24 heures.
5	318	715	2,25	—	» » » » 15 »
6	355	887	2,50	+	» » Paralysie. Mort après 1 h. 30'.
7	315	945	3	+	» » » » » 3 min.

TABLEAU VI. — *Isovaléronitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'Isovaléronitrile par animal en mgr.	Quantité d'Isovaléronitrile par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	395	395	1	—	Convulsions. Perte de l'équilibre. Intox. 15 h.
2	332	371	1,12	—	Violentes convulsions. Durée d'intox. 15 hs.
3	262	327	1,25	+	Parésie. Paralysie. Mort après 50 minutes.
4	340	510	1,50	+	Convulsions. Mort après 10 minutes.

TABLEAU VII. — *Isocapronitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'Isocapronitrile par animal en mgr.	Quantité d'Isocapronitrile par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	427	106	0,25	—	Vomissements. Dyspnée. Durée d'intox. 15 hs.
2	353	102,37	0,29	+	Violentes convulsions : Mort après 1 heure.
3	370	122	0,33	+	» » » » 1 »
4	350	175	0,50	+	» » » » 30 min.
5	427	427	1	+	» » » » 4' 30''.

TABLEAU VIII. — *Lactonitrile.*

Nº	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Lactonitrile par animal en mgr.	Quantité de Lactonitrile par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	365	1,825	0,005	—	Légère parésie. Durée d'intoxication 45 min.
2	275	1,025	0,007	—	Tombe. Dyspnée. Intox. 1 h. 30'.
3	280	2,800	0,010	+	Parésie. Mort en 22 minutes.
4	355	5,325	0,015	+	» Convulsions. Mort en 8 minutes.
5	295	5,90	0,020	+	Mêmes symptômes. » » 9' 30''.
6	307	15,3	0,05	+	» » » » 5 minutes.
7	470	47	0,10	+	» » » » 4 »
8	370	187	0,50	+	» » » » 2' 30''.

TABLEAU IX. — *Nitrile α oxybutyrique.*

Nº	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Nitrile α oxybutyrique par animal en mgr.	Quantité de Nitrile α oxybutyrique par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	325	1,534	0,0047	—	Quelques vomissements.
2	360	2,160	0,006	—	» »
3	345	2,760	0,008	+	Parésie, paralysie. Mort en 25 minutes.

TABLEAU X. — *Nitrile β oxybutyrique.*

Nº	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Nitrile β oxybutyrique par animal en mgr.	Quantité de Nitrile β oxybutyrique par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	355	355	1	—	Intoxication nulle.
2	390	1,170	3	—	Parésie, marche titubante ; cela dure 24 h., puis redevient normal progressivement au bout de 4 jours.
3	360	1,800	5	+	Parésie. Dyspnée. Paralysie. Mort en 7 heures

TABLEAU XI. — *Nitrile γ oxybutyrique*(1).

Nº	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Nitrile γ oxybutyrique par animal en gr.	Quantité de Nitrile γ oxybutyrique par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	350	350	1	—	Intoxication nulle.
2	345	1,035	3	—	» »
3	350	1,75	5	—	Vomissements, légère parésie allant en s'accentuant. Durée d'intoxication 10 à 15 heures.

(1) Nous n'avons pu continuer l'étude de ce composé cyanogéné, la quantité dont nous disposions étant épuisée, et ce produit ne se trouvant pas dans le commerce.

TABLEAU XII. — *Amygdalonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'Amygdalonitrile par animal en mgr.	Quantité d'Amygdalonitrile par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	340	3,40	0,010	—	Quelques vomissements.
2	340	5,10	0,015	—	Rien.
3	320	6,40	0,020	—	Perte de l'équilibre. Dyspnée. Intox. 1 h. 30′.
4	395	8,69	0,022	+	Convulsions violentes. Mort après 7 minutes.
5	300	7,5	0,025	+	» » Dyspnée. Mort après 18 minutes.
6	388	19,4	0,050	+	Convulsions violentes. Mort après 3′ 30″.

TABLEAU XIII. — *Acétonecyanhydrine.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'Acétonecyanh. par animal en mgr.	Quantité d'Acétonecyanh. par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	360	0,720	0,002	—	Intoxication à peu près nulle.
2	300	0,900	0,003	—	Convulsions, parésie, vomissements. Durée de l'intoxication : 6 minutes environ.
3	342	1,368	0,004	—	Mêmes symptômes. Durée d'intoxication 30 minutes environ.
4	300	1,500	0,005	+	Convulsions, parésie, paralysie. Dyspnée. Mort après 5 minutes.
5	330	3,3	0,010	+	Mêmes symptômes. Mort après 2 1/2 minutes.
6	320	4,8	0,015	+	» » » » 2 minutes.

TABLEAU XIV. — *Chloralnitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Chloralnitrile par animal en mgr.	Quantité de Chloralnitrile par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	340	1,700	0,005	—	Intoxication nulle.
2	360	1,860	0,006	—	» »
3	310	3,100	0,010	—	Perte de l'équilibre. L'animal tombe. Dyspnée. Parésie. Durée d'intoxication 7 minutes.
4	356	4,272	0,012	+	Chute. Convulsions par accès. Paralysie. Mort après 4 minutes.
5	355	5,325	0,015	+	Mêmes symptômes. Mort après 5′.
6	320	6,400	0,020	+	» » » » 2′.
7	410	16,40	0,040	+	» » » » 2′.
8	320	25	0,080	+	» » » » 1′ 45″.
9	300	48	0,16	+	» » » » 1′.
10	400	200	0,50	+	» » » » 1′.

TABLEAU XV. — *Benzonitrile.*

N°	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Benzonitrile par animal en mgr.	Quantité de Benzonitrile par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	340	85	0,25	—	Légère parésie. Quelques vomissements. Durée d'intoxication 45 heures.
2	345	120	0,35	—	Mêmes sympt. Durée d'intoxication 24 heures.
3	250	125	0,50	+	Perte de l'équilibre. Parésie. Paralysie. Ralentissement respiratoire. Mort en 50 heures.
4	283	283	1	+	N'a rien présenté pendant la journée, le lendemain trouvé mort en rigidité cadavérique.
5	250	375	1,5	+	Mêmes symptômes. Mort après 10 heures.
6	265	530	2	+	Parésie. Convulsions. Mort après 2 heures.

TABLEAU XVI. — *Benzylnitrile.*

N°	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Benzylnitrile par animal en mgr.	Quantité de Benzylnitrile par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	405	20,25	0,05	—	Rien.
2	350	42	0,12	+	Parésie. Paralysie. Mort en **15 heures.**
3	280	70	0,25	+	» » » » **2 h. 30'.**
4	320	160	0,5	+	Légères convulsions. » » **5 heures.**
5	290	290	1	+	Parésie. Paralysie. » » **35 minutes.**

TABLEAU XVII. — *Tolunitrile ortho.*

N°	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Tolunitrile ortho par animal en mgr.	Quantité de Tolunitrile ortho par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	420	105	0,25	—	Rien.
2	380	190	0,50	+	Parésie. Paralysie. Mort après **23 heures.**
3	420	420	1	+	» » » » **15 à 20 heures.**

TABLEAU XVIII. — *Acide cyanacétique.*

N°	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'Acide cyanacét. par animal en mgr.	Quantité d'Acide cyanacét. par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	276	414	1,5	—	Intoxication nulle.
2	334	584	1,75	+	Mort après 2 h. 50'.
3	340	680	2	+	
4	365	912	2,50	+	Mort en 2 heures.
5	368	1288	3,5	+	» » 2 »

TABLEAU XIX. — *Cyanacétate d'éthyle.*

N°	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Cyanac. d'éthyle par animal en mgr.	Quantité de Cyanac. d'éthyle par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	360	360	1	—	Intoxication nulle.
2	330	495	1,5	—	Légère parésie. Dyspnée. Convulsions légères. Durée d'intoxication 12 heures environ.
3	334	602	1,75	+	Fortes convulsions. Mort en 45 minutes.
4	270	540	2	+	Parésie. Paralysie. Dyspnée. Mort en 1 h. 30'.

Cette série de tableaux nous indique, outre la symptomatologie de l'intoxication, la dose mortelle de chaque composé cyanogéné. Comme les trois dinitriles normaux avaient déjà été expérimentés chez le pigeon par HEYMANS et MASOIN, nous nous sommes contenté d'en vérifier encore une fois la dose mortelle. Les chiffres obtenus que nous faisons suivre, concordent avec ceux signalés dans le travail des auteurs précités(1).

Nitrile malonique. Dose mortelle simple : 0,08 mgr. par gramme d'animal. La mort survenant après 3 heures.

Nitrile succinique. Dose mortelle simple : 2 mgr. par gramme d'animal. La mort survenant après 4 h. 40'.

Nitrile pyrotartrique. Dose mortelle simple : 1,30 mgr. par gramme d'animal. La mort survenant après 7 heures.

En résumé donc les doses simplement mortelles des divers nitriles sont les suivantes :

TABLEAU XX. — *Toxicité des nitriles.*

EN MILLIGRAMME PAR GRAMME D'ANIMAL.

Cyanure de K (en HCN)	0,0015 mgr.	Nitrile γ oxybutyrique	> 5,0 mgr.
Acétonitrile	4,0 »	Amygdalonitrile	0,022 »
Propionitrile	1,25 »	Acétonecyanhydrine	0,005 »
Butyronitrile	1,10 »	Benzonitrile	0,50 »
Isobutyronitrile	2,5 »	Benzylnitrile	0,12 »
Isovaléronitrile	1,25 »	Tolunitrile ortho	0,50 »
Isocapronitrile	0,29 »	Acide cyanacétique	1,75 »
Lactonitrile	0,010 »	Cyanacétate d'éthyle	1,75 »
Chloralnitrile	0,012 »	Nitrile malonique	0,08 »
Nitrile α oxybutyrique	0,008 »	Nitrile succinique	2,0 »
Nitrile β oxybutyrique	5,0 »	Nitrile pyrotartrique	1,30 »

En ce qui concerne l'intoxication provoquée par ces poisons nitriliques chez le pigeon, on peut dire d'une manière générale, comme le démontre

(1) HEYMANS et MASOIN : loc. cit., p. 95 et 96.

la colonne des observations de nos tableaux, qu'elle présente un caractère familial, il faut peut-être en excepter l'acide cyanacétique, son éther et le benzonitrile. Après une période d'excitation à peine marquée, s'installe peu à peu de la parésie, une diminution des réflexes, puis la paralysie, accompagnée de dyspnée, et à ce stade éclatent souvent des convulsions très violentes se terminant par la mort.

Ce qui différencie surtout l'intoxication par ces divers nitriles, c'est la marche plus ou moins rapide avec laquelle elle évolue. En ne tenant compte que de la rapidité approximative avec laquelle survient la mort, à la suite de l'injection de la dose simplement mortelle, on peut classer les nitriles en une série à la tête de laquelle se trouve le cyanure de potassium comme poison le plus rapide, et à la fin le nitrile développant le plus lentement son action toxique, à savoir le benzonitrile.

Voici l'ordre dans lequel nous les groupons à ce point de vue :

TABLEAU XXI. — *Durée de survie après injection de la dose simplement mortelle.*

Cyanure de K (en HCN)	4 minutes	Isobutyronitrile	1 h. 30′
Chloralnitrile	4 »	Acide cyanacétique	2 h. 50′
Acétonecyanhydrine	5 »	Nitrile malonique	3 heures
Amygdalonitrile	7 »	Nitrile succinique	4 h. 40′
Lactonitrile	20 »	Nitrile pyrotartrique	7 heures
Nitrile α oxybutyrique	25 »	Nitrile β oxybutyrique	7 »
Cyanacétate d'éthyle	45 »	Benzylnitrile	15 »
Isovaléronitrile	50 »	Acétonitrile	23 »
Butyronitrile	1 heure	Tolunitrile ortho	23 »
Isocapronitrile	1 »	Benzonitrile	50 »
Propionitrile	1 h. 20′		

Nous avons donc affaire d'une part à des poisons pour ainsi dire foudroyants, tels le cyanure de K, le chloralnitrile, etc., et d'autre part, à des poisons plus lents, ne tuant qu'après un laps de temps prolongé — benzonitrile, acétonitrile, etc. La raison de cette différence dans la vitesse de l'action toxique est peut-être due à ce que les premiers se décomposent rapidement, instantanément, tandis que les autres ne cèdent que peu à peu le radical CN.

De fait, des expériences encore inédites du Professeur HEYMANS, il résulte que la dose maximale de KCN, de $CN\text{-}CH_2\text{-}CN$, de $CH_3\text{-}CN$ qu'on peut administrer à un lapin par doses fractionnées non mortelles dans l'espace de deux jours par exemple, converge vers une même dose de CN, quel que soit le composé cyanogéné renfermant CN.

Pour comparer la toxicité de ces diverses substances entre elles, il ne

TABLEAU XXII. — *Toxicité comparée des nitriles.*

	Composés cyanogénés	Formules	Poids moléculaire	PIGEON Toxicité absolue p^r gr. d'animal en mgr.	PIGEON Dose isotoxique relative KCN (HCN) = 1	PIGEON Dose isotoxique moléculaire KCN (HCN) = 1	GRENOUILLE Dose isotoxique relative KCN (HCN) = 1	GRENOUILLE Dose isotoxique moléculaire KCN (HCN) = 1	LAPIN Dose isotoxique relative KCN (HCN) = 1	LAPIN Dose isotoxique moléculaire KCN (HCN) = 1
Cyanure alcalin	Cyanure de K (HCN)	KCN (en HCN)	27	0,0015	1	1	1	1	1	1
Mononitriles gras — normaux	Acétonitrile	CH_3-CN	41	4	2666	1755	151	99	35	23
	Propionitrile	CH_3-CH_2-CN	55	1,25	833	409	133	65	21	10,3
	Butyronitrile	CH_3-$(CH_2)_2$-CN	69	1,10	733	286	51	20	3	1,17
Mononitriles gras — iso-homologues	Isobutyronitrile	$\frac{CH_3}{CH_3}>$CH-CN	69	2,50	1666	651	83	46	3	1,17
	Isovaléronitrile	$\frac{CH_3}{CH_3}>$CH-CH_2-CN	83	1,25	833	271	66	20	15	4,9
	Isocapronitrile	$\frac{CH_3}{CH_3}>$CH-$(CH_2)_2$-CN	97	0,29	193	53	26	7,6	30	8
Monitriles alcools	Lactonitrile	CH_3-CH(OH)-CN	71	0,010	6	2,28	5	1,9	1,6	0,63
	Chloralnitrile	CCl_3-CH(OH)-CN	243	0,012	8	0,922				
	Nitrile α oxybutyrique	CN-CH(OH)-CH_2-CH_3	86	0,008	5	1,59				
	Nitrile β oxybutyrique	CN-CH_2-CH(OH)-CH_3	86	5	3333	1058				
	Nitrile γ oxybutyrique	CN-CH_2-CH_2-CH_2(OH)	86	> 5						
	Amygdalonitrile	C_6H_5-CH(OH)-CN	133	0,022	14	2,83	10	2,03	2	0,4
	Acétonecyanhydrine	CN-C(OH)$<\frac{CH_3}{CH_3}$	85	0,005	3	0,941	2,5	0,79		
Mononitriles aromatiques	Benzonitrile	C_6H_5-CN	103	0,50	333	87	28	7,33	66	17
	Benzylnitrile	C_6H_5-CH_2-CN	117	0,12	80	19	25	5,7	16	3,6
	Tolunitrile ortho	$C_6H_4<\frac{CN}{CH_3}$	117	0,50	333	98	16	3,6	20	4,6
Mononitriles acides	Acide cyanacétique	CN-CH_2-COOH	85	1,75	1165	370	33	10	666	211
	Cyanacétate d'éthyle	CN-CH_2-$CO_2(C_2H_5)$	113	1,75	1165	278	66	14,8	500	119
Dinitriles normaux	Nitrile malonique	CN-(CH_2)-CN	66	0,08	53	21	1,6	0,24	2,1	0,82
	Nitrile succinique	CN-$(CH_2)_2$-CN	80	2	1333	448	16	2	12	4
	Nitrile pyrotartrique	CN-$(CH_2)_3$-CN	94	1,30	866	256	50	14	6	1,6

faut pas tant considérer la dose mortelle par gramme d'animal que l'action toxique de la molécule elle-même. C'est ce que nous faisons ressortir dans le tableau de la p. 21, dans lequel nous mettons en regard de chaque composé nitrilique, la toxicité absolue, la dose isotoxique relative, et la dose isotoxique moléculaire.

Nous rapportons la dose isotoxique relative, ainsi que l'isotoxie moléculaire, à la toxicité de KCN calculé en HCN, dont la molécule est prise comme unité toxique. Enfin, pour compléter la comparaison de l'action de ces poisons sur les différentes espèces animales, il nous a semblé intéressant d'adjoindre à ce tableau les chiffres relatifs à la toxicité moléculaire de ces mêmes nitriles chez le lapin et la grenouille. Nous avons puisé ces données dans les résultats des recherches effectuées par les auteurs signalés au début.

De ce tableau de la p. 21 nous déduisons que la toxicité des mononitriles gras normaux chez le pigeon va en augmentant de l'acétonitrile au butyronitrile, ce qui se voit par la dose mortelle absolue et la dose isotoxique moléculaire qui devient de moins en moins grande. Le même rapport s'observe pour les mononitriles gras iso-homologues, leur toxicité croît en effet de l'isobutyronitrile à l'isocapronitrile.

Signalons encore, pour ce qui regarde l'isomérie, que c'est le composé normal qui présente la toxicité la plus élevée, le butyronitrile possède en effet une toxicité plus forte que l'isobutyronitrile.

	Dose mortelle	Dose isotoxique moléculaire		Dose mortelle	Dose isotoxique moléculaire
Acétonitrile	4,0 mgr.	1755	Isobutyronitrile	2,5 mgr.	651
Propionitrile	1,25 »	409	Isovaléronitrile	1,25 »	271
Butyronitrile	1,10 »	286	Isocapronitrile	0,29 »	53

En résumé, étant donné qu'une molécule de HCN provoque tel effet toxique, il en faut 1755 d'acétonitrile, 409 de propionitrile, 286 de butyronitrile, 651 d'isobutyronitrile, 271 d'isovaléronitrile ou 53 d'isocapronitrile, pour déterminer le même résultat.

Pour les nitriles alcools α, nous voyons (tabl. XXII) que ceux-ci sont doués d'une toxicité excessivement élevée, se rapprochant de très près de celle de HCN, et la dépassant même pour quelques uns d'entre eux.

Il en est tout autrement pour les nitriles alcools β et γ oxybutyriques, c'est ainsi que le nitrile β est près de mille fois moins toxique que l'α; la dose mortelle de ce dernier étant de 0,008 mgr. et de 5 mgr. pour le premier.

A ce point de vue, considérons en particulier les trois nitriles oxybu-

tyriques α, β et γ. Tandis que la dose mortelle du butyronitrile est de 1,10 mgr. par gramme, et celle de l'isobutyronitrile de 2,5 mgr. par gramme, celle du nitrile α oxybutyrique n'est que de 0,008 par gramme; leur toxicité moléculaire est donc dans le rapport de :

286	651	1,59
Butyronitrile.	Isobutyronitrile.	Nitrile α oxybutyrique.

D'où il résulte que l'introduction de OH dans le radical hydrocarboné voisin de CN, exalte considérablement la toxicité de CN, conférant au nitrile α oxybutyrique à peu près la toxicité de l'acide cyanhydrique.

Cette même influence de OH s'observe pour l'acétonecyanhydrine, comparée à l'isobutyronitrile :

Isobutyronitrile $\frac{CH_3}{CH_3}>CH\text{-}CN$. Dose mortelle 2,50 mgr.

Acétonecyanhydrine $\frac{CH_3}{CH_3}>C(OH)\text{-}CN$ » » 0,005 mgr.

Nous observons en outre que l'influence de OH sur le pouvoir toxique de CN, non seulement disparaît lorsqu'il se trouve en position β ou γ, mais agit très manifestement en sens inverse, au point d'abaisser considérablement le pouvoir toxique. En effet, la toxicité du nitrile oxybutyrique β n'est que de 5 mgr. par gramme, alors que celle du butyronitrile et de l'isobutyronitrile est respectivement de 1,10 mgr. et de 2,5 mgr. par gramme.

Nous en concluons donc :

α) Que l'influence du groupement OH, dès que celui-ci est en voisinage immédiat de CN, augmente notablement la toxicité d'un nitrile.

β) Que ce pouvoir toxique est diminué dans de fortes proportions, quand le même groupement OH se trouve placé dans un radical éloigné de CN.

En considérant la dose isotoxique moléculaire des nitriles alcools α, on voit que celle-ci progresse du chloralnitrile à l'amygdalonitrile.

	Dose isotoxique moléculaire.
Chloralnitrile	0,922.
Acétonecyanhydrine	0,941.
Nitrile α oxybutyrique	1,59.
Lactonitrile	2,28.
Amygdalonitrile	2,83.

Les deux nitriles acides, l'acide cyanacétique et son éther présentent une toxicité relativement faible; elle est légèrement plus forte pour le cyanacétate d'éthyle que pour l'acide cyanacétique.

	Dose isotoxique moléculaire.
Cyanacétate d'éthyle	278.
Acide cyanacétique	370.

Le nitrile malonique est un poison énergique tandis que les deux

autres ne développent que des propriétés ativem
leurs doses isotoxiques moléculaires son pport

21 448

Nitrile malonique. Nitrile succini ile py

Enfin pour ce qui regarde les m om
isotoxique moléculaire est supérieure à non
nitriles succinique et pyrotartrique, m e à
alcools α.

Dose is lai

Benzylnitrile
Benzonitrile
Tolunitrile ortho

Leur toxicité se range donc entre
dinitriles normaux d'une part, et nitr
arons actuellement la toxic
ge pigeon, avec celle qu'il
lap trouve indiquée e
divers y trouvent con
1º culaire des
chez les t males avec
pour les m iso-hom
tandis qu'elle
2º La toxic
trois espèces, oscil
3º Les trois di
le lapin et le pigeon,
4º A part le tolu
aromatiques se comporten
pigeon et le lapin.

On voit ainsi que chez les
nombreux et variés que nous avons
analogue, à part les exceptions signalées
mais qui doit être recherchée, sans doute, dan
différente des sujets d'expérience.

Une autre question qui se pose est celle de sav
être due la différence de toxicité, même chez les n
iso-homologues, développée par ces composés renferma
principe toxique, CN. Deux hypothèses peuvent, nous
formulées à ce sujet. Ou bien, le radical CN se détachant d
de la molécule se combine ensuite par le côté carbone —

bstance vivante (action nitrilique). Ou bien le radical CN sans se détacher
a molécule avec laquelle il est introduit dans l'organisme se combine
ement avec la substance vivante par les deux valences de l'azote
≡N =, celui-ci se comportant alors comme pentavalent. Tandis
s le premier cas l'action toxique est précédée de la mise en liberté
lans le second cas la molécule cyanogénée peut agir comme telle
ésagréger. En admettant que le mécanisme intime de l'action
it isonitrilique, la différence de la toxicité doit s'expliquer par
e de puissance de combinaison de l'azote, d'après la molécule
il se trouve. Au contraire, si tous ces composés cyanogénés
veloppant une action nitrilique par la mise en liberté du
, la différence de toxicité doit trouver sa raison dans la
oins grande de ces composés cyanogénés vis-à-vis des
qu'ils rencontrent au sein de l'organisme.

us sommes forcé d'avouer que nous manquons de
permettant de démontrer, ou même de rendre
est la vraie. Toutefois comme le groupement
iles est, chez le lapin au moins, neutralisé et
nous inclinons à admettre que la différence
nce de stabilité; ce qui est encore confirmé
l'hyposulfite de soude, par les données
fférents corps, ainsi que par l'évolution

FITE DE SOUDE VIS-A-VIS DES NITRILES.

le l'action antitoxique de l'hypo-
llait déterminer préalablement

de soude.

				ATIONS
1	377	377		
2	312	468		
3	370	740		
4	300	900		

Comme il ressort de ce ta
qu'à partir de 2 milligr. par

autres ne développent que des propriétés toxiques relativement peu élevées; leurs doses isotoxiques moléculaires sont dans le rapport :

21	448	256
Nitrile malonique.	Nitrile succinique.	Nitrile pyrotartrique.

Enfin pour ce qui regarde les mononitriles aromatiques, leur dose isotoxique moléculaire est supérieure à celle des mononitriles gras et des nitriles succinique et pyrotartrique, mais inférieure à celle des nitriles alcools α.

	Dose isotoxique moléculaire.
Benzylnitrile	19
Benzonitrile	87
Tolunitrile ortho	98

Leur toxicité se range donc entre ces deux catégories, nitriles gras et dinitriles normaux d'une part, et nitriles alcools α d'autre part.

Comparons actuellement la toxicité de ces nombreux poisons cyanogénés chez le pigeon, avec celle qu'ils exercent chez la grenouille et chez le lapin, et qui se trouve indiquée en regard dans le tableau XXII. Des divers résultats qui s'y trouvent consignés nous déduisons que :

1° La toxicité moléculaire des mononitriles gras normaux augmente chez les trois espèces animales avec le poids moléculaire; il en est de même pour les mononitriles gras iso-homologues chez la grenouille et le pigeon, tandis qu'elle diminue chez le lapin.

2° La toxicité des nitriles alcools α est également très élevée chez les trois espèces, oscillant toujours autour de celle de HCN.

3° Les trois dinitriles présentent la même variation de toxicité chez le lapin et le pigeon, mais non chez la grenouille.

4° A part le tolunitrile ortho chez la grenouille, les trois nitriles aromatiques se comportent d'une manière analogue, chez la grenouille, le pigeon et le lapin.

On voit ainsi que chez les trois classes de vertébrés, les nitriles nombreux et variés que nous avons étudiés agissent d'une façon très analogue, à part les exceptions signalées dont la raison nous échappe, mais qui doit être recherchée, sans doute, dans la constitution chimique différente des sujets d'expérience.

Une autre question qui se pose est celle de savoir à quoi pourrait être due la différence de toxicité, même chez les nitriles normaux et iso-homologues, développée par ces composés renfermant tous le même principe toxique, CN. Deux hypothèses peuvent, nous semble-t-il, être formulées à ce sujet. Ou bien, le radical CN se détachant d'abord du reste de la molécule se combine ensuite par le côté carbone — C ≡ N avec la

substance vivante (action nitrilique). Ou bien le radical CN sans se détacher de la molécule avec laquelle il est introduit dans l'organisme se combine directement avec la substance vivante par les deux valences de l'azote — C ≡ N =, celui-ci se comportant alors comme pentavalent. Tandis que dans le premier cas l'action toxique est précédée de la mise en liberté de CN, dans le second cas la molécule cyanogénée peut agir comme telle sans se désagréger. En admettant que le mécanisme intime de l'action toxique soit isonitrilique, la différence de la toxicité doit s'expliquer par la différence de puissance de combinaison de l'azote, d'après la molécule dans laquelle il se trouve. Au contraire, si tous ces composés cyanogénés agissent en développant une action nitrilique par la mise en liberté du groupement CN, la différence de toxicité doit trouver sa raison dans la stabilité plus ou moins grande de ces composés cyanogénés vis-à-vis des actions décomposantes qu'ils rencontrent au sein de l'organisme.

Pour le moment nous sommes forcé d'avouer que nous manquons de données suffisantes nous permettant de démontrer, ou même de rendre probable, quelle hypothèse est la vraie. Toutefois comme le groupement CN de presque tous les nitriles est, chez le lapin au moins, neutralisé et éliminé sous forme de CNS, nous inclinons à admettre que la différence de toxicité résulte d'une différence de stabilité; ce qui est encore confirmé par le pouvoir antitoxique de l'hyposulfite de soude, par les données chimiques sur la stabilité de ces différents corps, ainsi que par l'évolution de l'intoxication.

B. — Action antitoxique de l'hyposulfite de soude vis-a-vis des nitriles.

Avant de pouvoir aborder l'étude de l'action antitoxique de l'hyposulfite de soude vis-à-vis des nitriles, il fallait déterminer préalablement la dose mortelle de ce sel chez le pigeon.

TABLEAU XXIII. — *Hyposulfite de soude.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'Hyposulf. de soude		Survie — Mort +	OBSERVATIONS
		par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.		
1	377	377	1	—	Rien.
2	312	468	1,5	—	»
3	370	740	2	+	Mort après 10 à 15 heures.
4	300	900	3	+	» » » » » »

Comme il ressort de ce tableau cette substance ne devient mortelle qu'à partir de 2 milligr. par gramme d'animal, la mort survenant environ

au bout d'une quinzaine d'heures, à la suite de symptômes qui permettent de supposer qu'elle est due à une action saline, soit à une déshydratation trop forte des tissus.

La dose de 1,5 mgr., et à fortiori celle de 1 mgr., ne provoque aucun symptôme. Dans nos essais de désintoxication, c'est cette dernière dose que nous avons injectée en solution aqueuse, environ une demi-heure avant d'administrer le poison. Dans nos solutions nous avons toujours décompté l'eau de cristallisation que renferme $Na_2S_2O_3$.

Nous avons essayé, successivement, l'action de $Na_2S_2O_3$ vis-à-vis de tous les nitriles précités. Sur l'intoxication de plusieurs d'entre eux, l'hyposulfite de soude est absolument sans influence; ce sont les mononitriles gras normaux et iso, les monitriles acides, les monitriles aromatiques, et le nitrile succinique.

Vis-à-vis des autres composés cyanogénés, l'hyposulfite développe une action antitoxique, ainsi que le démontrent les tableaux suivants :

TABLEAU XXIV. — *Cyanure de potassium et Hyposulfite.*

KCN (en HCN). Dose mortelle = 0,0015 mgr. par gramme.

No	Poids en gr.	$Na_2S_2O_3$		KCN(HCN)		Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
		par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.			
1	387	387	1	0,580	0,0015	1	—	Rien présenté.
2	312	312	1	0,624	0,0020	1 1/3	—	» »
3	378	378	1	0,850	0,0022	1 1/2	—	» »
4	319	319	1	0,795	0,0025	1 2/3	—	De suite après l'injection de KCN l'animal tombe. 17 minutes après redevient normal.
5	375	375	1	1,115	0,0030	2	+	Convulsions. Paralysie. Mort après 5 minutes.

TABLEAU XXV. — *Lactonitrile et Hyposulfite.*

Lactonitrile. Dose mortelle = 0,010 mgr. par gramme.

No	Poids en gr.	$Na_2S_2O_3$		Lactonitrile		Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
		par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.			
1	310	310	1	4,65	0,015	1 1/2	—	Rien présenté.
2	410	410	1	9	0,022	2 1/5	—	Perte de l'équilibre. Parésie disparaissant peu à peu. Durée d'intoxication 20 à 25 minutes.
3	430	430	1	12,9	0,03	3	—	Parésie. Dyspnée disparaissant progressivement. Durée d'intoxication 35 à 40 minutes.
4	360	360	1	14,4	0,04	4	+	Convulsions. Paralysie. Mort après 20 minutes.

TABLEAU XXVI. — *Chloralnitrile et Hyposulfite.*

Chloralnitrile. Dose mortelle = 0,012 mgr. par gramme.

N°	Poids en gr.	$Na_2S_2O_3$		Chloralnitrile		Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
		par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.			
1	335	335	1	4,020	0,012	1	—	Parésie. Convulsions. Durée d'intoxication 20 minutes.
2	346	346	1	4,498	0,013	1 1/12	—	Idem. Durée d'intoxic. 6 minutes.
3	315	315	1	4,410	0,014	1 1/6	—	» » » 3 »
4	300	300	1	4,500	0,015	1 1/4	+	» Mort en 1' 30''.

TABLEAU XXVII. — *Nitrile α oxybutyrique et Hyposulfite.*

Nitrile α oxybutyrique. Dose mortelle = 0,008 mgr. par gramme.

N°	Poids en gr.	$Na_2S_2O_3$		Nitrile α oxybutyrique		Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
		par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.			
1	315	315	1	2,520	0,008	1	—	Rien.
2	275	275	1	4,40	0,016	2	—	»
3	320	320	1	6,40	0,020	2,5	—	Légère parésie se manifestant tardivement. Durée d'intoxication 15 heures environ.
4	370	370	1	11,84	0,032	4	—	Mêmes symptômes. Durée d'intoxication 20 heures environ.
5	290	290	1	15,60	0,040	5	+	Dyspnée. Convulsions. Mort après 25 minutes.

TABLEAU XXVIII. — *Amygdalonitrile et Hyposulfite.*

Amygdalonitrile. Dose mortelle = 0,022 mgr. par gramme.

N°	Poids en gr.	$Na_2S_2O_3$		Amygdalon.		Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
		par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.			
1	410	410	1	10,25	0,025	1 1/7	—	L'animal tombe. Dyspnée. Redevient normal. Durée d'intoxication 20 minutes environ.
2	270	270	1	8,10	0,030	1 1/3	+	Convulsions. Mort après 4 minutes.
3	360	360	1	12,6	0,035	1 1/2	+	» » » 4 »
4	296	296	1	14,8	0,050	2	+	» » » 4 »

TABLEAU XXIX. — *Acétonecyanhydrine et Hyposulfite.*

Acétonecyanhydrine. Dose mortelle = 0,005 mgr. par gramme.

N°	Poids en gr.	$Na_2S_2O_3$ par animal en mgr.	$Na_2S_2O_3$ par gr. d'animal en mgr.	Acétone-cyanhydrine par animal en mgr.	Acétone-cyanhydrine par gr. d'animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	342	342	1	1,710	0,005	1	—	Vacille, tombe. Convulsions. Durée d'intoxication 7 minutes.
2	314	314	1	1,884	0,006	1 1/5	—	Légers vacillements ne durant qu'une minute environ.
3	342	342	1	2,394	0,007	1 2/5	+	Convulsions, paralysie. Mort en 3 minutes.

TABLEAU XXX. — *Nitrile malonique et Hyposulfite.*

Nitrile malonique Dose mortelle = 0,08 mgr. par gramme.

N°	Poids en gr.	$Na_2S_2O_3$ par animal en mgr.	$Na_2S_2O_3$ par gr. d'animal en mgr.	Nitrile malonique par animal en mgr.	Nitrile malonique par gr. d'animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	305	305	1	24	0,08	1	—	Parésie légère. Durée d'intoxication : 6 heures environ.
2	320	320	1	28,8	0,09	1 1/8	+	Parésie. Paralysie. Mort en 7 à 10 heures.
3	410	410	1	41	0,10	1 1/4	+	Parésie, disparaissant après 2 h. 30', est trouvé mort 20 heures après.
4	355	355	1	43	0,12	1 1/2	+	Convulsions. Paralysie. Mort après 2 h. 20'.

TABLEAU XXXI. — *Nitrile pyrotartrique et Hyposulfite.*

Nitrile pyrotartrique. Dose mortelle = 1,30 mgr. par gramme.

N°	Poids en gr.	$Na_2S_2O_3$ par animal en mgr.	$Na_2S_2O_3$ par gr. d'animal en mgr.	Nitrile pyrotartrique par animal en mgr.	Nitrile pyrotartrique par gr. d'animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	342	342	1	444	1,30	1	—	Rien.
2	330	455	1,5	429	1,30	1	+	Mort après 7 à 10 heures.
3	410	410	1	553	1,35	1 1/26	+	Parésie. Redevient normal, mais meurt après 5 jours.
4	297	297	1	445	1,50	1 1/9	+	Mort après 22 heures.
5	218	218	1	523	2,4	1 4/5	+	Convulsions. Mort après 1 h. 30'.

Tels sont les résultats que nous ont fourni nos divers essais ; ainsi que le démontre cette suite de tableaux, l'hyposulfite de soude présente réellement une action antitoxique chez le pigeon vis-à-vis de ces nitriles. Afin de mieux faire ressortir ce pouvoir désintoxicant, nous donnons le tableau synoptique ci-contre.

TABLEAU XXXII. — *Pouvoir antitoxique de l'Hyposulfite de soude.*

	Vis-à-vis de	Formules	Dose maximale désintoxiquée en mgr.	Dose mortelle simple en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle désintoxiquée
1	Cyanure de K (en HCN)	KCN	0,0025	0,0015	1 2/3
2	Acétonitrile	CH_3-CN		1	
3	Propionitrile	CH_3-CH_2-CN		1,25	
4	Butyronitrile	CH_3-$(CH_2)_2$-CN		1,10	
5	Isobutyronitrile	$(CH_3)_2$-CH-CN		2,50	
6	Isovaléronitrile	$(CH_3)_2$-CH-CH_2-CN		1,25	
7	Isocapronitrile	$(CH_3)_2$-CH-$(CH_2)_2$-CN		0,29	
8	Lactonitrile	CH_3-CH(OH)-CN	0,030	0,010	3
9	Chloralnitrile	CCl_3-CH(OH)-CN	0,014	1,012	1 1/6
10	Nitrile α oxybutyrique	CH_3-CH_2-CH(OH)-CN	0,032	0,008	4
11	Amygdalonitrile	C_6H_5-CH(OH)CN	0,025	0,022	1 1/7
12	Acétonecyanhydrine	$(CH_3)_2$-C(OH)-CN	0,006	0,005	1 1/5
13	Acide cyanacétique	CN-CH_2-COOH		1,75	
14	Cyanacétate d'Ethyle	CN-CH_2-CO_2-C_2H_5		1,75	
15	Benzonitrile	C_6H_5-CN		0,50	
16	Benzylnitrile	C_6H_5-CH_2-CN		0,12	
17	Tolunitrile ortho	C_6H_4-CH_3-CN		0,50	
18	Nitrile malonique	CN-CH_2-CN	0,080	0,080	1
19	Nitrile succinique	CN-(CH_2)-$_2$CN		2	
20	Nitrile pyrotartrique	CN-$(CH_2)_3$-CN		1,30	

Ce tableau établit clairement que l'hyposulfite est actif vis-à-vis du cyanure de potassium d'abord, ensuite vis-à-vis de tous les nitriles alcools α, et du nitrile malonique.

Comme les travaux de Lang, Heymans et Masoin, Verbrugge l'ont démontré pour la grenouille et le lapin, la raison ou l'absence de cette désintoxication par $Na_2S_2O_3$ réside dans le fait que le radical CN se combine au groupement de NaS de $\frac{NaO}{NaS} > SO_2$ et forme du sulfocyanure de Na, lequel est peu toxique chez les mammifères, mais très toxique chez la grenouille.

Avant de chercher à expliquer la désintoxication des nitriles cités plus haut par $Na_2S_2O_3$ in vivo chez le pigeon, voyons si le poison et le contre-poison réagissent in vitro et donnent lieu à la formation de NaCNS. Dans ce but nous avons mélangé dans des éprouvettes des quantités équimoléculaires de $Na_2S_2O_3$ et de nitrile, puis, 15 à 30 minutes plus tard, nous avons traité ce mélange d'après la méthode de Bruylants(1) pour la recherche de

(1) Bull. de l'Ac. r. de méd. de Belgique, vol. II, p. 18.

CNS — acidification par H_2SO_4, extraction par l'éther, addition de NH_3, acidification par HNO_3 et addition de Fe_2Cl_6. — De ces analyses il résulte qu'il suffit de mettre les nitriles alcools α ou le cyanure de K en présence de $Na_2S_2O_3$, et de traiter ensuite le liquide par la méthode indiquée, pour obtenir la réaction du sulfocyanure, c'est-à-dire une coloration rouge par le chlorure ferrique.

D'autre part, les fèces des pigeons intoxiqués simplement par n'importe quel nitrile ne contiennent pas de CNS, tandis que ceux des pigeons empoisonnés par KCN, ou un nitrile alcool α, et désempoisonnés par $Na_2S_2O_3$, donnent la réaction de CNS. D'où nous concluons comme l'ont montré HEYMANS et MASOIN pour le KCN (1) et $Na_2S_2O_3$ chez le lapin, que l'hyposulfite chez le pigeon agit sur les nitriles désintoxiqués, par simple réaction chimique in vivo, d'une manière préventive et non pas curative. Aussi le pouvoir désintoxicant est-il en rapport inverse de la rapidité d'action des poisons neutralisés. La dose simplement mortelle de KCN, du chloralnitrile, de l'acétocyanhydrine et de l'amygdalonitrile tue en moyenne après 4 à 7 minutes (Tableau XXI, page 20) et le pouvoir antitoxique de $Na_2S_2O_3$ égale seulement une à deux doses mortelles. Par contre la dose simplement mortelle du lactonitrile et du nitrile α oxybutyrique ne tue qu'après vingt à vingt-cinq minutes, c'est ce qui explique pourquoi l'hyposulfite injecté préalablement parvient à neutraliser trois et quatre fois la dose mortelle de ces nitriles.

Vis-à-vis du nitrile malonique, et peut-être vis-à-vis des autres dinitriles, $Na_2S_2O_3$ se montre également actif, mais grâce à un mécanisme chimique différent de celui vis-à-vis des nitriles alcools α et des cyanures, car ils ne forment pas de CNS in vitro.

Ces conclusions sont encore confirmées par les expériences suivantes. Etant donné que l'antidotisme de $Na_2S_2O_3$ est dû à la production de sulfocyanure, nous avons déterminé la toxicité de ce dernier. Pour ce, nous nous sommes servi de sulfocyanure de potassium en solution aqueuse, l'action de K étant négligeable à ces doses.

La dose mortelle de KCNS étant 0,75 mgr. par gramme d'animal, calculons à présent quelle est la quantité maximale de ce sel qui pourrait se former à la suite de l'administration de $Na_2S_2O_3$; nous verrons ainsi si les cas de mort sont dus au sulfocyanure formé en quantité mortelle, ou non, et

(1) HEYMANS et MASOIN : *L'hyposulfite de soude ne possède pas d'action curative vis-à-vis de l'intoxication par le cyanure de potassium.* Arch. de Pharmacod., vol. III, fasc. III, p. 357, 1897.

si la quantité d'hyposulfite injectée — 1 mgr. par gramme — était suffisante. Le tableau suivant résume ces diverses données ; nous en excluons les nitriles pour lesquels nous n'avons obtenu aucune désintoxication.

TABLEAU XXXIII. — *Toxicité du Sulfocyanure de potassium.*

No	Poids de l'animal en gr.	Sulfocyanure de potassium		Survie — Mort +	OBSERVATIONS
		par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.		
1	390	195	0,50	—	Parésie. Respiration ralentie. Durée d'intoxication 13 à 24 heures.
2	335	251	0,75	+	Parésie. Paralysie. Mort en-déans 24 heures.
3	330	330	1	+	» » » » » »
4	340	510	1,5	+	» » » » » »
5	325	650	2	+	» » » » » »

TABLEAU XXXIV.

NITRILES	Poids moléculaire	Dose mortelle	Quantité de KCNS par gr. que forme la dose mortelle	Quantité correspondante de $Na_2S_2O_3$ par gramme à la quantité de KCNS formé	Quantité de KCNS par gr. formé par la dose maximale désintoxiquée	Quantité correspondante de $Na_2S_2O_3$ par gramme à la quantité de KCNS formé
		mgr.	mgr.	mgr.	mgr.	mgr.
Cyanure de K	65	0,0015	0,00222	0,00434	0,0037	0,0072
Lactonitrile	71	0,010	0,0136	0,0266	0,0408	0,0798
Chloralnitrile	173	0,012	0,0067	0,0067	0,0078	0,0078
Nitrile α oxybutyrique .	81	0.008	0,009129	0,01785	0,036516	0,0712
Amygdalonitrile . . .	133	0,022	0,016	0,0313	0,018	0,0347
Acétonecyanhydrine . .	85	0,005	0,0057	0,0111	0,0068	0,0133
Nitrile malonique . . .	66	0,08	0,2351	0,4605	0,2351	0,4605
» succinique . . .	80	2	4,85	9,35		
» pyrotartrique . .	94	1,3	2,683	5,25		

Il ressort de ce tableau que pour les doses données de KCN, lactonitrile, chloralnitrile, nitrile α oxybutyrique, amygdalonitrile, acétonecyanhydrine ou nitrile malonique, l'hyposulfite de soude introduit dans l'organisme se trouvait en quantité suffisante pour les neutraliser, et que le sulfocyanure formé ne pouvait provoquer la mort. D'autre part, pour les nitriles succinique et pyrotartrique la dose de $Na_2S_2O_3$ donnée est insuffisante pour neutraliser la dose mortelle respective, et de plus la quantité de sulfocyanure — si celui-ci se forme — est mortelle.

Etant admis que l'hyposulfite de soude n'agit sur les nitriles précités, que préventivement, pour autant que CN ne soit pas encore combiné avec la substance vivante (des éléments nerveux), on comprend qu'il se montre totalement inactif vis-à-vis des nitriles pour lesquels il n'a aucune affinité

in vitro; que ceux-ci développent une action nitrilique ou isonitrilique puisqu'elle se passe dans les cellules sans que la molécule cyanogénée n'exerce d'affinité pour $Na_2S_2O_3$, son action toxique ne sera nullement influencée. En tous cas, l'inactivité de l'hyposulfite de soude n'est pas due à ce que le sulfocyanure formé soit aussi toxique que le nitrile injecté, comme tendent à le démontrer pour la grenouille les expériences de VERBRUGGE.

Comme nous l'indiquions déjà plus haut, le pigeon n'élimine du sulfocyanure qu'après administration simultanée d'hyposulfite et d'un nitrile donnant déjà CNS in vitro; dans tous les autres cas, les excreta ne renferment pas de sulfocyanure. Donc la désintoxication physiologique se faisant chez les mammifères par la formation de CNS n'existe pas chez le pigeon. C'est ce qui résulte des nombreuses recherches que nous avons entreprises spécialement dans ce but, surtout avec KCN, le chloralnitrile, l'acétonitrile, et l'acide cyanacétique. Chacun de ces poisons était administré tous les jours à une dose non mortelle à trois pigeons et cela pendant sept jours; leurs excreta de toute cette période furent réunis et soumis à l'analyse au point de vue du sulfocyanure, d'après la méthode de BRUYLANTS. Le résultats de ces analyses furent toujours négatifs.

Nous concluons donc que chez le pigeon, le radical CN, quelque soit le composé qui l'importe dans cet organisme ne forme pas de sulfocyanure, et que le mécanisme de la désintoxication physiologique ne consiste pas en une sulfuration de CN.

DEUXIÈME PARTIE.

Pouvoir antitoxique des sels de métaux lourds vis-à-vis des nitriles.

En 1894 JOHANN ANTAL(1) a publié des expériences faites sur le lapin, d'où il conclut que le nitrate de cobalt est un antidote du cyanure de potassium, même après absorption de ce dernier. A notre connaissance ces recherches n'ont été répétées que par LANG(2) et n'ont pas été étendues à d'autres espèces animales(3).

---

(1) JOHANN ANTAL : *Experimentelle Untersuchungen zur Therapie der Cyanvergiftungen.* Ungarisches Archiv für Medizin, III. Band, 2. Heft, p. 117, 1894.

(2) S. LANG : *Studien über Entgiftungstherapie.* Arch. für experimentelle Pathologie und Pharmacologie, 1895, Bd. XXXVI, S. 75.

(3) Au moment de mettre sous presse nous voyons annoncée dans le Physiologiste

C'est en partant de cette donnée que nous avons examiné d'une façon systématique, quelle est l'action antitoxique des sels de métaux lourds sur l'intoxication que provoquent les nitriles.

Les sels de métaux que nous avons employés dans nos investigations sont le nitrate de cobalt $Co(NO_3)_2$, le nitrate de nickel $Ni(NO_3)_2$, le sulfate de cuivre $CuSO_4$ et le sulfate ferreux $FeSO_4$.

Nos expériences ont porté sur la grenouille, le pigeon et le lapin. Nous avons dû préalablement déterminer la dose mortelle simple des sels employés, afin de donner ensuite dans nos essais de désintoxication une dose non mortelle de l'antidote.

Nous avons réservé au nitrate de cobalt la plus large part de l'étude que nous avons entreprise, accordant au nickel, au cuivre et au fer une part moins grande. Nous commençons l'exposé de nos recherches par ce qui a trait au cobalt.

A. — Toxicité du nitrate de cobalt.

1° *Grenouille.* — Dans le cours de nos essais nous nous sommes toujours servi de solutions aqueuses de $Co(NO_3)_2$ desquelles nous avons déduit l'eau de cristallisation.

Le $Co(NO_3)_2$ fut administré en injection hypodermique dans le sac lymphatique dorsal, ou bien de bas en haut sous la peau de la cuisse en jetant une ligature en deçà de la piqûre d'injection pour empêcher le reflux du liquide.

TABLEAU XXXV. — *Grenouille et Nitrate de cobalt.*

N°	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par gr. d'animal en mgr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	21,5	0,05	1,07	—	Légère parésie durant 2 à 3 heures.
2	22	0,05	1,10	—	» » » » »
3	17	0,10	1,7	—	» » » » »
4	18	0,10	1,8	—	» » » » »
5	27,5	0,15	4,12	+	Parésie. Contractures dans les muscles abdominaux. Mort après 46 heures environ.
6	27	0,20	5,4	+	Id. Mort après 60 heures environ.
7	31	0,25	7,75	+	» » » 60 » »
8	12,5	0,50	6,25	+	» » » 30 » »
9	17	1	17	+	» » » 1 h. 10'.

Russe, 1899, p. 228, la publication suivante : Mossachwili : *Sur l'influence du sel azotique et du protoxyde de cobalt comme antidote pendant l'empoisonnement par les combinaisons cyaniques.* Travail publié en langue russe dont nous n'avons pu prendre connaissance.

La dose simplement mortelle de $Co(NO_3)_2$ chez la grenouille est donc de 0,15 mgr. environ par gramme d'animal. Quant à la dose de 0,10 mgr. par gramme employée ultérieurement dans les recherches de désintoxication, elle n'amène pas la mort; elle provoque seulement quelques symptômes passagers de parésie, et quelques phénomènes réflexes, car le $Co(NO_3)_2$, sel de métal lourd, développe à cette dose une action locale légèrement caustique.

2° *Pigeon.* — Pour administrer les solutions de $Co(NO_3)_2$ chez cet animal, nous avons eu recours à l'injection intramusculaire pratiquée dans la masse des muscles pectoraux.

TABLEAU XXXVI. — *Pigeon et Nitrate de cobalt.*

N°	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Co(NO3)2 par gr. d'animal en mgr.	Quantité de Co(NO3)2 par animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	325	0,04	13	—	Rien de spécial.
2	320	0,04	12,8	—	» » »
3	325	0,05	16	—	» » »
4	400	0,05	20	+	Respir. irrégul. saccadée. **Convuls. Mort en 6 min.**
5	380	0,05	19	—	» » vomissements. **Durée 1 à 2 heures.**
6	315	0,10	31,5	+	Mort en 17 à 18 heures.
7	350	0,50	175	+	Parésie. Ralentissement de la circulation. Mort en 5 à 10 heures.
8	340	0,50	170	+	Mort foudroyante en 2 minutes.

L'inspection de ce tableau indique que la dose mortelle de $Co(NO_3)_2$ chez le pigeon, se trouve entre 0,10 mgr. et 0,05 mgr. par gramme d'animal. La dose dont nous nous sommes servi plus loin est de 0,04 mgr. par gramme, dose qui ne provoque généralement aucun symptôme marqué. Faisons remarquer en passant que la marche de l'intoxication par le $Co(NO_3)_2$ est assez irrégulière chez le pigeon. Ainsi le pigeon n° 4 meurt

TABLEAU XXXVII. — *Lapin et Nitrate de cobalt.*

N°	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Co(NO3)2 par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de Co(NO3)2 par animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	1350	50	67,5	—	Respiration accélérée.
2	1280	75	96	+	Parésie. Dyspnée. Mort en 46 **heures environ.**
3	1515	100	151	+	» » « » 60 » »
4	1550	120	186	+	» » » » 20 » »
5	1680	150	252	+	» » » » 22 » »
6	1010	200	202	+	Parésie. Respiration accélérée. **Paralysie.** Mort après 5 à 10 heures.

au bout de 6 minutes, alors que pour des doses bien supérieures, la survie dure des heures.

3° *Lapin.* — C'est encore à l'injection hypodermique que nous avons eu recours, pour l'essai des différentes doses de $Co(NO_3)_2$.

La dose mortelle simple est donc 75 mgr. par kilogramme de lapin, la dose de 50 mgr. par kilogramme est bien supportée, ne provoquant qu'une légère parésie; c'est cette dose que nous avons employée plus loin comme antidote des nitriles.

Au sujet de la dose mortelle de nitrate de cobalt, ouvrons ici une parenthèse. J. ANTAL, dans ses expériences de désintoxication a administré ce sel en injection hypodermique, et également par voie stomacale; après ce dernier mode d'administration, il prétend que « l'action toxique du sel de cobalt, dépend uniquement de la concentration de ses solutions(1) ». Il appuie cette assertion sur les expériences suivantes, dont nous donnons les protocoles :

1° Lapin blanc. Poids 1050 gr.

A 12 h 49', reçoit per os 20 c.c. d'une solution à 5 °/₀ de $Co(NO_3)_2$, soit 1 gramme.

A 12 h. 59', grande émission d'urines. Respiration et circulation accélérées. Pendant le cours de l'intoxication, élimination abondante de selles et d'urine; le lendemain, à 7 heures du matin, l'animal est trouvé mort.

2° Lapin. Poids 1020 gr.

A 4 h. 35, reçoit per os 40 c.c. d'une solution à 1 °/₀ de $Co(NO_3)_2$, soit 0,40 gr.; émission abondante d'urine.

A 4 h. 50, 30 c.c. de la même solution, soit 0,30 gr.

A 5 h. 5'. 30 c.c. » » » » 0,30 gr. L'animal survit.

En résumé donc, 20 c.c. d'une solution à 5 °/₀ de $Co(NO_3)_2$, soit 1 gr., donnés per os, tuent un lapin en 24 heures, tandis que l'administration de la même quantité, 1 gr. de ce sel, en solution à 1 °/₀, laisse l'animal en vie.

Nous avons tenu à répéter ces expériences, en nous plaçant dans les mêmes conditions.

1re Expérience.

Lapin. Poids 2112 gr., reçoit per os 2 gr. de $Co(NO_3)_2$ anhydre dissous dans 40 c.c. d'eau, donc à 5 °/₀, en 3 fois.

3 novembre :	7 h. 30', 1re dose 16 c.c. de la solution à 5 °/₀.	Rien.
	7 h. 45', 2e » 12 c.c. » » à 5 °/₀.	»
	8 h., 3e » 12 c.c. » » à 5 °/₀.	»
4 novembre :	8 h. du matin, 115 c.c. d'urine brun foncé, l'animal ne présente rien de particulier.	
	5 h. du soir, 40 c.c. d'urines.	

(1) Loc. cit., p. 122.

5 novembre : 10 h. du matin, parésie. Contraction clonique des muscles, surtout des fléchisseurs.

6 novembre : 8 h. du matin, trouvé mort.

2me Expérience.

Lapin. Poids : 1080 gr., reçoit per os 1 gr. de $Co(NO_3)_2$ anhydre en solution à 1 %.

7 h. du soir, 1re dose 40 c.c. de la solution à 1 %, soit 0,40 gr. Rien.

7 h. 15' » 2e » 30 c.c. » » à 1 %, soit 0,30 gr. »

7 h. 30' » 3e » 30 c.c. » » à 1 %, soit 0,30 gr. »

7 h. 40' » parésie débutante.

8 h. » parésie franche, l'animal est étendu sur le ventre. Le lendemain matin, à 8 heures, l'animal est trouvé mort.

Comme on le voit, le lapin de l'expérience no 2, pas plus que celui de l'expérience no 1, ne résiste à la dose de 1 gr. de $Co(NO_3)_2$, quoique administrée en solution à 1 %, dose qu'ANTAL considère dans ce cas comme non mortelle. Quoique l'auteur ne le spécifie pas, il s'agit peut-être de 1 gr. de $Co(NO_3)_2$ hydraté. Nous avons répété la même expérience en donnant 1 % de $Co(NO_3)_2$ hydraté. Un gramme de nitrate de Co anhydre correspond à 1,59 gr. de $Co(NO_3)_2$ hydraté.

3me Expérience.

Lapin. Poids 1112 gr., reçoit per os 1 gr. de $Co(NO_3)_2$ hydraté en solution à 1 %.

4 h. 15', 1re dose 40 c.c.

4 h. 30', 2e » 30 c.c.

4 h. 45', 3e » 30 c.c.

4 h. 47', l'animal se couche.

Le lendemain matin, à 7 heures, l'animal est trouvé mort.

Donc, la dose de 1 gr. de $Co(NO_3)_2$ hydraté (0,628 gr. anhydre) est encore mortelle pour le lapin, même quand ce sel est administré par doses fractionnées en solution à 1 %.

En réalité, la dose mortelle de $Co(NO_3)_2$ administrée par la voie stomacale, est d'environ 0,25 gr. de sel anhydre par kilogramme d'animal, soit 0,399 gr. de sel hydraté, et cela, quelle que soit la concentration de la solution (1 % ou 5 %), comme le démontrent les quatre expériences résumées dans le tableau suivant :

TABLEAU XXXVIII. — $Co(NO_3)_2$ *administré per os.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ anhydre par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ anhydre par animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	1600	0,50	800	+	Parésie. Respiration ralentie, émission de selles diarrhéiques et d'urine brun foncé. Durée 17 heures environ (solution 5 %).
2	1395	0,25	348	+	Idem. Mort après 50 heures (solution 1 %).
3	1024	0,20	204	—	Parésie. Légère diurèse (solution 1 %).
4	1950	0,15	292	—	Rien de spécial. En 24 heures 100 c.c. d'urine. Selles non diarrhéiques (solution 1 %).

Nous avons borné là nos expériences dans lesquelles le sel de Co était administré par voie stomacale, car au point de vue de nos recherches ce mode d'administration présente maint inconvénient, et l'injection hypodermique doit lui être préférée.

Nous pouvons donc déjà conclure de ces recherches que la dose de $Co(NO_3)_2$ employée par ANTAL, qu'elle soit donnée en solution concentrée à 5 °/₀, ou en solution diluée à 1 °/₀, est mortelle pour le lapin, et que la masse de liquide, qui la dissout, n'exerce aucune influence; il en est de même pour le $Co(NO_3)_2$ donné en injection hypodermique. Nous avons tenu à vérifier cette affirmation, car si elle eut été vraie, nous n'aurions pu employer que des solutions faibles, soit à 1 °/₀, dans nos essais de désintoxication, et non la solution forte à 5 °/₀, qui nous permettait d'injecter le cobalt sous un petit volume.

Signalons que le lapin intoxiqué par le $Co(NO_3)_2$ en injection hypodermique ou per os présente généralement de la polyurie pendant les premières 24 heures; la diurèse immédiate, signalée par ANTAL comme constante, est au contraire, au moins exceptionnelle. L'urine émise est brun foncé et renferme du cobalt comme le démontre le précipité vert qui se forme par le ferrocyanure de K; elle est tantôt acide, tantôt alcaline et souvent albumineuse. En outre, fait intéressant, elle réduit la liqueur de FEHLING, noircit le sous-nitrate de bismuth, et enfin fermente après addition de levûre de bière. Il s'agit donc bien de sucre. Nous n'avons pas étudié la marche de cette glycosurie, mais nous l'avons rencontrée dans les très nombreuses analyses d'urine des lapins empoisonnés par le cobalt. Elle disparaît au bout de 2 à 3 jours.

B. — ACTION ANTITOXIQUE DU NITRATE DE COBALT VIS-A-VIS DES NITRILES.

Nous n'avons point fait l'essai du sel de Co, comme antidote, vis-à-vis de tous les poisons nitriliques mis à notre disposition. Nous avons seulement choisi un représentant parmi les principaux groupes de ces poisons, soit :

1° Cyanure de K. — KCN : Cyanure alcalin.

2° Acétonitrile. — CH_3-CN : Mononitrile non oxygéné de la série grasse.

3° Lactonitrile. — CH_3-CH(OH)-CN : Mononitrile alcool de la série grasse.

4° Benzonitrile. — C_6H_5-CN : Mononitrile non oxygéné de la série aromatique.

5° Amygdalonitrile. — C_6H_5-CH(OH)-CN : Mononitrile alcool de la série aromatique.

6° Nitrile malonique. — $CN-CH_2-CN$: Dinitrile normal.

Disons une fois pour toutes que le $Co(NO_3)_2$ en solution aqueuse à 5 % fut toujours injecté dans le cours de nos expériences, par voie hypodermique chez le lapin et la grenouille, par voie intramusculaire chez le pigeon, environ cinq minutes avant l'administration du poison nitrilique.

1° *Lapin.* — La dose de $Co(NO_3)_2$, que nous avons employée comme antidote chez cet animal fut de 50 mgr. par kilogramme de lapin.

TABLEAU XXXIX. — $Co(NO_3)_2$ *et Cyanure de potassium.*

Dose mortelle de KCN(HCN) = 3 mgr. par kilogramme d'animal.

N°	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par animal en mgr.	Quantité de KCN(HCN) par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de KCN par animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	1330	56,75	50	3	3,990	—	Respiration accélérée. Parésie. Durée d'intoxication 40 minutes.
2	1805	90,25	50	3	5,415	—	Polypnée. Parésie. Durée d'intoxication 1 heure environ.
3	1700	85	50	3	5,10	+	Polypnée. Vaso-dilatation. Le lendemain paraît normal, le surlendemain mort. Durée de survie 2 jours.
4	1275	63,75	50	4,5	5,737	+	Parésie. Paralysie. Convulsions. Mort après 40 à 50 minutes.
5	1470	73,50	50	6	8,82	—	Polypnée. Dyspnée. Parésie. Durée d'inxication 1 à 2 heures.
6	1615	80,7	50	6	9,69	+	Polypnée. Dyspnée. Parésie. Mort après 34 minutes.
7	1140	57,0	50	9	10,26	—	Symptômes habituels. Durée d'intoxication 1 heure.
8	1730	86,5	50	9	15,57	+	Symptômes habituels. Mort après 30 min.

TABLEAU XL. — $Co(NO_3)_2$ *et Acétonitrile.*

La dose mortelle d'acétonitrile = 105 mgr. par kilogramme d'animal.

N°	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité d'acétonitrile par kgr. d'animal en mgr.	Quantité d'acétonitrile par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	1530	50	105	160	1	—	Presque pas de symptômes d'intoxication. Respiration 144 à la minute.
2	1110	50	157,5	174,8	1 1/2	—	Respiration accélérée. Parésie. Durée de survie 10 à 15 heures.
3	1815	50	210	381,1	2	+	Respirat. accélérée. Parésie. Convulsions. Mort après 7 h. 36'.

TABLEAU XLI. — $Co(NO_3)_2$ *et Lactonitrile.*

La dose mortelle de lactonitrile = 5,5 mgr. par kilogramme d'animal.

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de lactonitrile par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de lactonitrile par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	1750	50	5,5	9,6	1	—	Respiration 104 à la minute. Durée d'intoxication 10 heures environ.
2	1660	50	11	18,2	2	—	Polypnée. Dyspnée. Parésie. Durée d'intoxication 1 h. 30'.
3	1600	50	13,75	22	2,5	—	Forte parésie. Polypnée. Durée d'intoxication 3 heures.
4	1830	50	16,5	30,1	3	+	Respiration accélérée. Parésie. Dyspnée. Paralysie. Convulsions. Durée de survie 10 à 12 heures environ.

TABLEAU XLII (1). — $Co(NO_3)_2$ *et Benzonitrile.*

La dose mortelle de benzonitrile = 230 mgr. par kilogramme d'animal.

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de benzonitrile par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de benzonitrile par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	1320	50	230	303	1	+	Parésie. Paralysie. Mort après 10 heures.
2	1065	50	230	244,95	1	+	» » » » 10 »

TABLEAU XLIII. — $Co(NO_3)_2$ *et Amygdalonitrile.*

La dose mortelle d'amygdalonitrile = 8 mgr. par kilogramme d'animal.

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité d'amygdalonitr. par kgr. d'animal en mgr.	Quantité d'amygdalonitr. par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	1625	50	8	13	1	—	Parésie légère. Respiration 108 à la min. Durée d'intoxication 1 à 2 heures.
2	1500	50	16	24	2	—	Respiration accélérée. Parésie. Durée d'intoxication 1 heure.
3	1460	50	24	35	3	—	Respiration accélérée. Parésie. Durée d'intoxication 30 minutes.
4	1640	50	32	52,4	4	—	Respiration accélérée. Dyspnée. Chute sur le flanc. Après 23 minutes la dyspnée disparaît. Durée d'intoxication 1 h. 30'.
5	1895	50	40	75,8	5	+	Mort après 26 minutes, après parésie et paralysie.

(1) Le $Co(NO_3)_2$ dans l'expérience No 1 fut injecté 5 minutes avant le benzonitrile; dans l'expérience No 2, par contre, un quart d'heure avant, afin de donner plus de temps à l'absorption. Mais il ne s'en montre pas moins complètement inactif vis-à-vis de ce nitrile.

TABLEAU XLIV. $Co(NO_3)_2$ *et Nitrile malonique.*

Dose mortelle de nitrile malonique = 6,5 mgr. par kilogramme d'animal.

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de nitrile malon. par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de nitrile malon. par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	1540	50	6,5	10	1	—	Respir. accélérée; vaso-dilatation. Parésie, Durée d'intoxication 3 à 5 heures.
2	1480	50	9,75	14,43	1,5	—	Respir. accélérée. Convulsions fugaces. Durée d'intoxication 10 heures.
3	1845	50	13	23,98	2	+	Respir. accélérée, irrégulière. Dyspnée. Paralysie. Mort après 1 h. 20'.

TABLEAU XLV. — *Pouvoir antitoxique de* $Co(NO_3)_2$ *chez le lapin.*

Vis-à-vis de		Dose mortelle simple par kgr. d'animal en mgr.	Dose maximale désintoxiquée par kgr. en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle désintoxiquée
Cyanure de K(HCN) . .	KCN(HCN)	3	3, 6, 9	1 a 2 à 3
Acétonitrile	CH_3-CN	105	157,5	1,5
Lactonitrile	CH_3-CH(OH)-CH	5,5	13,75	2,5
Benzonitrile	C_6H_5-CN	230		
Amygdalonitrile. . . .	C_6H_5-CH(OH)-CN	8	32	4
Nitrile malonique . . .	CN-CH_2-CN	6,5	9,75	1,5

A l'exception du benzonitrile, tous les nitriles étudiés se laissent donc désintoxiquer par le $Co(NO_3)_2$ mais à des degrés différents.

Vis-à-vis du cyanure de potassium, l'efficacité du cobalt est réelle, mais dans certains cas passagère, sans que nous puissions en indiquer la raison.

Les nitriles alcools se laissent le mieux désintoxiquer, c'est ainsi que nous parvenons à neutraliser 4 fois la dose mortelle d'amygdalonitrile, et 2,5 fois celle de lactonitrile.

Les nitriles gras et les dinitriles normaux, représentés respectivement par l'acétonitrile et le nitrile malonique, sont neutralisés tous deux jusqu'à concurrence de 1,5 fois leur dose mortelle. Un point important à relever c'est que le nitrate de cobalt ne supprime jamais totalement l'intoxication, ainsi qu'on peut s'en rendre compte par l'inspection de la colonne des observations des tableaux détaillés.

2° *Pigeon.* — Comme nous l'indiquions plus haut dans la première

partie de ce mémoire (page 19, tableau XX), la dose mortelle et la durée de survie pour ces différents nitriles (1) sont :

Cyanure de K (en HCN) :	0,0016	mgr.	par gr.	Durée	de	survie :	4 à 5 min.
Acétonitrile :	4	»	» gr.	»	»	»	34 à 35 h.
Lactonitrile :	0,010	»	» gr.	»	»	»	20 à 25 m.
Amygdalonitrile :	0,022	»	» gr.	»	»	»	5 minutes.
Nitrile malonique :	0,08	»	» gr.	»	»	»	3 heures.

TABLEAU XLVI. — $Co(NO_3)_2$ et KCN (en HCN).

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par gr. d'animal en mgr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par animal en mgr.	Quantité de KCN(HCN) par gr. d'animal en mgr.	Quantité de KCN(HCN) par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	425	0,04	17	0,0016	0,68	1	—	Rien, à part quelques vomissements.
2	305	0,04	12,2	0,0024	0,732	1,5	—	Id.
3	330	0,04	13,2	0,0032	1,05	2	—	Le pigeon tombe après 4', se relève après 19'. Durée d'intoxic. 25'.
4	340	0,04	13,6	0,0094	1,36	2,5	—	Mêmes symptômes.
5	280	0,04	11,2	0,0048	1,324	3	+	Convulsions. Mort en 15'.

TABLEAU XLVII. — $Co(NO_3)_2$ *et Acétonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par gr. d'animal en mgr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par animal en mgr.	Quantité d'acétonitrile par gr. d'animal en mgr.	Quantité d'acétonitrile par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	370	0,04	14,8	4	1480	1	+	Mort après une minute.
2	355	0,04	14,2	4	1420	1	+	» » 4 minutes.
3	330	0,04	13,2	4	1320	1	+	» » 2 »

TABLEAU XLVIII. — $Co(NO_3)_2$ *et Lactonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par gr. d'animal en mgr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par animal en mgr.	Quantité de lactonitrile par gr. d'animal en mgr.	Quantité de lactonitrile par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	370	0,04	14,8	0,010	3,7	1	—	Légère parésie. Durée d'intoxication 1 heure environ.
2	360	0,04	14,4	0,015	5,4	1,5	—	Parésie.
3	325	0,04	13,2	0,020	6,5	2	+	Parésie. Paralysie. Mort en 18 min.

(1) Nous n'avons plus continué nos essais au sujet du benzonitrile, dont la toxicité ne subit aucune modification en présence de l'hyposulfite de soude (lapin et pigeon) ou du nitrate de cobalt (lapin).

TABLEAU XLIX. — $Co(NO_3)_2$ *et Amygdalonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par gr. d'animal en mgr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par animal en mgr.	Quantité d'amygdalonitr. par gr. d'animal en mgr.	Quantité d'amygdalonitr. par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	350	0,04	14	0,022	7,7	1	+	Mort en 3 minutes.
2	385	0,04	15	0,022	8,47	1	+	Convulsions. **Mort en 6 minutes.**
3	300	0,04	12	0,022	6,6	1	+	» » » 11 »

TABLEAU L. — $Co(NO_3)_2$ *et Nitrile malonique.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par gr. d'animal en mgr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par animal en mgr.	Quantité de nitrile malon. par gr. d'animal en mgr.	Quantité de nitrile malon. par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	355	0,04	14	0,08	28,4	1	—	Rien.
2	415	0,04	16,6	0,08	32,2	1	—	Parésie. **Dyspnée. Durée 10 à 15 h.**
3	380	0,04	15,2	0,09	34,2	1 1/8	+	Mort en 3 à 5 heures.
4	420	0,04	16,8	0,16	67	2	+	Paralysie. **Convulsions. Mort en 1 à 2 heures.**

TABLEAU LI. — *Pouvoir antitoxique du* $Co(NO_3)_2$ *chez le pigeon.*

Vis-à-vis de	Dose mortelle simple par kgr. d'animal en mgr.	Dose maximale désintoxiquée par kgr. en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle désintoxiquée
Cyanure de K (en HCN) .	0,0016	0,0040	2,5
Acétonitrile.	4,0		
Lactonitrile.	0,010	0,015	1,5
Amygdalonitrile . . .	0,022		
Nitrile malonique . . .	0,08	0,08	1

Le nitrate de cobalt se montre ici efficace seulement vis-à-vis du cyanure de K, du lactonitrile et du nitrile malonique. Il n'exerce aucune action antitoxique vis-à-vis de l'acétonitrile et de l'amygdalonitrile. Son influence est la mieux marquée vis-à-vis du cyanure alcalin, qui peut être administré jusqu'à concurrence de 2,5 fois la dose mortelle. Fait curieux, dans le groupe des nitriles alcools α, le sel de cobalt enraye l'intoxication provoquée par le lactonitrile (1,5 fois la dose mortelle), tandis que vis-à-vis de l'amygdalonitrile, il se montre totalement inactif, la mort survenant aussi rapidement (après 5 à 10 minutes) que si ce poison avait été donné seul.

Le nitrile malonique est désintoxiqué, mais à la dose mortelle seulement; si nous la dépassons d'une légère fraction (1/8), l'animal meurt.

Enfin, vis-à-vis de l'acétonitrile, représentant des mononitriles gras,

non seulement le $Co(NO_3)_2$ ne développe aucune action antidotique, mais encore il semble exalter considérablement la puissance toxique de ce nitrile. En effet, la mort survient rapidement, au bout de 2 à 4 minutes, alors qu'elle n'apparaît qu'après environ 24 heures quand ce poison est introduit seul dans l'organisme.

Chez le pigeon ainsi que chez le lapin, même dans les cas où le $Co(NO_3)_2$ développe une action antitoxique, nous observons presque toujours des symptômes d'intoxication nitrilique d'autant mieux marqués que l'on se rapproche plus de la dose maximale désintoxiquée.

3° *Grenouille.* — La vérification des différentes doses mortelles nous a donné les chiffres suivants :

Cyanure de K (en HCN)	0,06 mgr.	par	gramme	d'animal.
Acétonitrile	20 mgr.	»	»	»
Lactonitrile	0,4 mgr.	»	»	»
Amygdalonitrile	0,6 mgr.	»	»	»
Nitrile malonique	0,1 mgr.	»	»	»

TABLEAU LII. — $Co(NO_3)_2$ et KCN (en HCN).

N°	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par gr. d'animal en mgr.	Quantité de KCN par gr. d'animal en mgr.	Quantité de KCN par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	31	0,10	0,06	1,86	1	—	Paralysie disparue après 10 à 15 heures.
2	42	0,10	0,06	2,52	1	—	» » » » »
3	21	0,10	0,06	1,26	1	—	» » » » »
4	17	0,10	0,07	1,19	1 1/6	+	Paralysie. Mort après 15 à 20 heures.
5	25	0,10	0,09	2,25	1 1/2	+	» » » » »

TABLEAU LIII. — $Co(NO_3)_2$ *et Acétonitrile.*

N°	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par gr. d'animal en mgr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par animal en mgr.	Quantité d'acétonitrile par gr. d'animal en mgr.	Quantité d'acétonitrile par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	12	0,10	1,20	20	240	1	+	Parésie. Paral. Mort après 2 1/2 jours.
2	14	0,10	1,40	20	280	1	+	» » » » 1 1/2 »
3	12	0,10	1,20	20	240	1	+	» » » » 2 »
4	15	0,10	1,5	20	250	1	+	» » » » » »

TABLEAU LIV. — $Co(NO_3)_2$ *et Lactonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par gr. d'animal en mgr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par animal en mgr.	Quantité de lactonitrile par gr. d'animal en mgr.	Quantité de lactonitrile par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	15	0,05	0,75	0,4	6	1	+	Mort après 7 à 15 heures.
2	19	0,05	0,95	0,4	7,6	1	+	» » » »
3	30	0,05	1,5	0,4	12	1	+	« » » »
4	23	0,10	2,3	0,4	9,2	1	+	» » » »
5	21	0,10	2,1	0,4	8,4	1	+	» » » »

TABLEAU LV. — $Co(NO_3)_2$ *et Amygdalonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par gr. d'animal en mgr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par animal en mgr.	Quantité d'amygdalonitr. par gr. d'animal en mgr.	Quantité d'amygdalonitr. par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	32	0,10	3,2	0,6	19,2	1	+	Mort après 7 à 15 heures.
2	35	0,10	3,5	0,6	21	1	+	» » » »
3	29	0,10	2,9	0,6	17,4	1	+	» » » »
4	27	0,10	2,7	0,6	16,2	1	+	» » » »
5	30	0,10	3	0,6	18	1	+	» » » »

TABLEAU LVI (1). — $Co(NO_3)_2$ *et Nitrile malonique.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par gr. d'animal en mgr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par animal en mgr.	Quantité de nitrile malon. par gr. d'animal en mgr.	Quantité de nitrile malon. par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	26	0,10	2,6	0,1	2,6	1	—	
2	30	0,10	3	0,1	3	1	—	
3	22	0,10	2,2	0,1	2,2	1	—	
4	26	0,10	2,6	0,15	3,9	1,5	—	
5	24	0,10	2,4	0,15	3,6	1,5	—	
6	22	0,10	2,2	0,15	3	1,5	—	
7	18	0,10	1,8	0,2	3,6	2	+	Parésie. Paral. Mort après 2 1/2 jours.
8	21	0,10	2,1	0,2	4,2	2	+	» » » » » »
9	19,5	0,10	1,95	0,2	3,9	2	+	» » » » » »
10	17	0,10	1,7	0,3	5,1	3	+	» » » » 3 h. env.
11	24	0,10	2,4	0,3	7,2	3	+	» » » » » »
12	23	0,10	2,3	0,3	6,9	3	+	» » » » » »

(1) Vu les résultats assez inattendus auxquels nous arrivions, ces expériences ont été répétées un nombre considérable de fois. La dose de KCN ou des nitriles a été du reste administrée en même temps à des animaux témoins n'ayant pas reçu de nitrate de cobalt.

TABLEAU LVII. — *Pouvoir antitoxique du* $Co(NO_3)_2$ *chez la grenouille.*

Vis-à-vis de	Dose mortelle par gr. d'animal en mgr.	Dose maximale désintoxiquée par gr. d'animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle intoxiquée
KCN (en HCN). . . .	0,06	0,06	1
Acétonitrile	20		
Lactonitrile.	0,4		
Amygdalonitrile . . .	0,6		
Nitrile malonique . . .	0,1	0,15	1,5

Chez la grenouille le $Co(NO_3)_2$ n'agit donc comme antidote que vis-à-vis du cyanure de K, dont il neutralise la dose simplement mortelle, et du nitrile malonique lequel est supporté jusqu'à 1,5 fois sa dose mortelle. Quant à l'acétonitrile, le lactonitrile et l'amygdalonitrile, ils tuent les grenouilles auxquelles ils sont administrés, sans subir d'influence antitoxique de la part du $Co(NO_3)_2$; même dans les cas de désintoxication, nous notons également des symptômes dus à l'action toxique des nitriles.

Examinons à présent d'une façon comparative la manière de se comporter du nitrate de cobalt vis-à-vis des nitriles, chez les trois espèces animales à la fois.

A cet effet, nous donnons ci-dessous un tableau permettant de comparer les résultats obtenus. Nous en excluons le benzonitrile, qui n'a pas fait l'objet de recherches chez le pigeon et la grenouille.

TABLEAU LVIII. — *Pouvoir antitoxique du* $Co(NO_3)_2$.

Vis-à-vis de	Nombre de fois la dose mortelle désintoxiquée		
	LAPIN	PIGEON	GRENOUILLE
KCN (en HCN). . . .	1, 2, 3	2,5	1
Acétonitrile.	1,5		
Lactonitrile	2,5	1,5	
Amygdalonitrile . . .	4		
Nitrile malonique . . .	1,5	1	1,5

En rapprochant les faits qui ressortent des essais entrepris avec le nitrate de cobalt et les nitriles, de ceux obtenus à l'aide de l'hyposulfite de soude vis-à-vis de ces mêmes poisons, il nous sera permis d'établir un parallèle entre le $Co(NO_3)_2$ et $Na_2S_2O_3$ au sujet de leur valeur respective comme antidote des composés cyanogénés. A cet effet nous donnons ci-dessous un tableau montrant succinctement les résultats de nos expériences, et ceux que nous avons puisés dans les travaux de Lang,

HEYMANS et MASOIN, VERBRUGGE, au sujet de $Na_2S_2O_3$ et les nitriles chez le lapin, le pigeon et la grenouille.

TABLEAU LIX. — *Pouvoir antitoxique de* $Co(NO_3)_2$ *et* $Na_2S_2O_3$ *chez le lapin, le pigeon et la grenouille.*

Vis-à-vis de	Nombre de fois la dose mortelle désintoxiquée					
	LAPIN		PIGEON		GRENOUILLE	
	$Co(NO_3)_2$	$Na_2S_2O_3$	$Co(NO_3)_2$	$Na_2S_2O_3$	$Co(NO_3)_2$	$Na_2S_2O_3$
KCN (en HCN).	1, 2, 3	0?(1)	2,5	1 2/3	1	
Acétonitrile . . .	1,5	3				
Lactonitrile. . .	2,5	2	1,5	3		
Amygdalonitrile .	4	1,05		1 1/7		
Nitrile malonique .	1,5	9	1	1	1,5	

Chez le lapin, sauf pour l'acétonitrile et le nitrile malonique, le nitrate de cobalt se montre donc plus efficace que l'hyposulfite. Chez le pigeon, l'hyposulfite de Na l'emporte également, sauf pour le cyanure de K. Enfin, chez la grenouille le $Co(NO_3)_2$ seul conserve quelque pouvoir antitoxique.

L'action antitoxique de ces deux composés diffère encore à un autre point de vue; tandis que $Na_2S_2O_3$ donné préventivement peut dans les limites de son pouvoir antitoxique prévenir à peu près tout symptôme, le nitrate de cobalt, par contre, comme nous l'avons déjà fait remarquer, n'empêche presque jamais complètement l'intoxication, c'est ce qui indique que le mode de désintoxication doit être différent. Enfin, les doses de cobalt non mortelles administrées comme contre-poison ne sont nullement inoffensives, nous l'avons déjà fait remarquer; outre les symptômes de polypnée et de parésie légère, l'urine (lapin) peut se charger d'albumine et de sucre.

D'après ANTAL et LANG la désintoxication du cyanure de K par le nitrate de cobalt serait due à la formation in vivo de cyanure de cobalt et peut-être de cyanure double de cobalt et de potassium, telle qu'elle se passe in vitro.

$$Co(NO_3)_2 + 2KCN = Co(CN)_2 + 2KNO_3.$$

Le précipité de cyanure de cobalt se dissout dans un excès de KCN en formant un cyanure double de Co et de K.

$$Co(NO_3)_2 + 6KCN = \underset{\text{Cobaltocyanure}}{K_4Co(CN)_6} + 2KNO_3.$$

(1) LANG : Arch. f. exper. Path. und Pharmak., p. 86, 1895.

Enfin, par l'action oxydante de l'air, ce cobaltocyanure se transforme à son tour en cobalticyanure

$$\underset{\text{Cobaltocyanure}}{2K_4Co(CN)_6} + O + H_2O = \underset{\text{Cobalticyanure}}{2K_3Co(CN)_6} + 2KOH.$$

A ce point de vue, nous avons ajouté un équivalent de $Co(NO_3)_2$ aux différents nitriles désintoxiqués par lui et cela dans un milieu possédant la même alcalinité que celle du sang (soit 0,165 gr. NaOH %). Le lactonitrile et l'amygdalonitrile ont seuls donné un précipité de $Co(CN)_2$, et pourtant, malgré cela le $Co(NO_3)_2$ est inefficace contre l'intoxication par ces nitriles chez la grenouille, ainsi que contre celle de l'amygdalonitrile chez le pigeon, comme d'autre part il se montre actif vis-à-vis d'autres nitriles sur lesquels il n'agit pas in vitro.

De tout cela on doit conclure que le mécanisme de la désintoxication par le $Co(NO_3)_2$, comme par $Na_2S_2O_3$, comme aussi par les sérums antitoxiques, est complexe, varie d'espèce animale à espèce animale, et qu'on est très loin de pouvoir formuler à ce sujet des règles générales.

Comme nous venons de le faire remarquer plus haut, le $Co(NO_3)_2$ n'est pas un antidote complètement inoffensif; s'il agit en formant du cyanure de cobalt qui est bien moins toxique que le nitrate, on pouvait se demander si ce dernier ne pouvait pas être désintoxiqué par les nitriles. Dans cet ordre d'idée nous avons institué une série d'expériences chez le lapin. Les unes avaient pour but de déterminer si le pouvoir antitoxique du $Co(NO_3)_2$ n'augmentait pas en donnant une dose supérieure à 50 mgr. par kilogr. d'animal; les autres recherchaient si une dose sûrement mortelle de $Co(NO_3)_2$ ne pouvait pas être désintoxiquée par un composé nitrilique. Sans entrer dans le détail de ces expériences, disons seulement que le résultat de ces dernières a été complètement négatif, et que celui des premières a été positif vis-à-vis de l'amygdalonitrile et du nitrile malonique. C'est ainsi que nous sommes parvenu à désintoxiquer jusqu'à 5 doses mortelles d'amygdalonitrile et 3 doses mortelles de nitrile malonique, alors qu'avec la dose habituelle du sel de cobalt nous neutralisions seulement 4 doses mortelles du premier et 1 1/2 dose mortelle du second.

C. — Nitriles, Nitrate de Nickel, Sulfate de Cuivre et Sulfate Ferreux.

Les résultats positifs, au moins partiels, obtenus à l'aide du nitrate de cobalt, nous ont amené à étudier le pouvoir antitoxique d'autres sels de métaux lourds, afin de jeter ainsi une large base pour des recherches ultérieures à instituer dans le but de déterminer le mécanisme de cette désintoxication. C'est ainsi que nous avons entrepris une série de recherches

chez le lapin avec des sels de nickel, cuivre et fer, qui, tout n'étant pas aussi nombreuses que celles faites avec le $Co(NO_3)_2$ et $Na_2S_2O_3$, sont néanmoins suffisantes pour nous orienter approximativement sur l'efficacité de ces différents sels métalliques. Nos recherches n'ont porté que sur le lapin. Comme pour le $Co(NO_3)_2$, nous avons eu recours à l'injection hypodermique préventive de doses non mortelles de ces sels, desquelles l'eau de cristallisation était déduite.

1° *Nitrate de nickel.* — La grande analogie qui existe entre les sels de cobalt et ceux de nickel nous a engagé à ne point rechercher systématiquement la dose mortelle simple du nitrate de nickel; nous avons essayé d'emblée la même dose que celle que nous avons employée pour le nitrate de cobalt comme antidote, c'est-à-dire 50 mgr. par kilogramme de lapin. Cette dose n'est pas mortelle non plus, seulement elle détermine les mêmes symptômes que ceux observés pour la dose correspondante de cobalt. Faisons remarquer que les urines, après l'administration de $Ni(NO_3)_2$ réduisent également la liqueur de FEHLING et de BÖTGER.

TABLEAU LX. — $Ni(NO_3)_2$ et KCN.

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Ni(NO_3)_2$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de KCN(HCN)		Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
			par kgr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.			
1	1200	50	3	3,6	1	+	Resp. accélérée. L'animal redevient normal. Mort après 30 à 48 h.
2	1215	50	3	3,645	1	+	Mort après 25 à 30 heures.
3	1150	50	6	6,9	2	+	6 minutes après convulsions. Mort après 25 heures.

TABLEAU LXI. — $Ni(NO_3)_2$ *et Acétonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Ni(NO_3)_2$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité d'Acétonecyanh.		Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
			par kgr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.			
1	1390	50	105	145,05	1	+	Mort après 15 à 17 heures.
2	1450	50	157,5	228,37	1,5	+	Respiration accélérée. Parésie allant en diminuant. Mort après 3 jours.
3	1235	50	210	259,37	2	+	Mort après 30 heures environ.

TABLEAU LXII. — $Ni(NO_3)_2$ *et Lactonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Ni(NO_3)_2$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de Lactonitrile par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de Lactonitrile par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	1355	50	3,75	18,63	2,5	—	Polypnée. Dyspnée. Parésie. Durée d'intoxication 20 minutes.
2	1350	50	16,5	22,27	3	—	Parésie Polypnée. Durée d'intox. 1 h. environ.
3	1375	50	22	30,25	4	+	Parésie. Polypnée. Durée 24 h. après quoi se relève. Mort après 2 j. env.

TABLEAU LXIII. — $Ni(NO_3)_2$ *et Amygdalonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Ni(NO_3)_2$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité d'Amygdalonitrile par kgr. d'animal en mgr.	Quantité d'Amygdalonitrile par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	1730	50	8	13,84	1	—	Respir. accélérée. Dyspnée. Durée d'intoxic. 1 h. 20'.
2	1295	50	32	41,44	4	—	Respiration accélérée. Chute. Durée d'intoxic. 52 minutes.
3	1395	50	40	55,80	5	+	Respir. accélérée. Paralysie. Mort après 24 minutes.

TABLEAU LXIV. — $Ni(NO_3)_2$ *et Nitrile malonique.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Ni(NO_3)_2$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de Nitrile malon. par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de Nitrile malon. par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	1325	50	6,5	8,612	1	—	Parésie. Polypnée. Durée d'intox. 3 à 4 heures.
2	1135	50	9,75	11,066	1,5	+	Polypnée, devient normal le lendemain. Mort après 6 j. et 18 h. A l'autopsie signes de néphrite et d'entérite.
3	777	50	13	10,10	2	+	Mort au bout de 10 à 15 heures.

TABLEAU LXV. — *Pouvoir antitoxique du Nitrate de nickel.*

Vis-à-vis de	Dose mortelle simple par kgr. d'animal en mgr.	Dose maximale désintoxiquée par kgr. d'animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle désintoxiquée
KCN(HCN).	3		
Acétonitrile.	105		
Lactonitrile.	5	16,5	3
Amygdalonitrile . . .	8	32	4
Nitrile malonique . . .	6,5	6,5	1

Comme on le voit, le nitrate de nickel se comporte comme contre-poison vis-à-vis de l'amygdalonitrile, du lactonitrile et du nitrile malonique. Il est donc d'autant plus étonnant qu'il ne parvienne pas à désintoxiquer, d'une manière définitive, pas même une dose mortelle simple de cyanure de K, car il détermine une survie très notablement prolongée, jusqu'à 40 heures après l'administration d'une dose tuant à peu près en 30 minutes.

2° *Sulfate de cuivre.* — La dose de ce sel administrée préventivement est de 10 mgr. par kilogramme d'animal. Cette dose n'est pas mortelle, ainsi que l'établissent les recherches du Dr De Moor (1).

TABLEAU LXVI. — $CuSO_4$ *et Lactonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $CuSO_4$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de Lactonitrile		Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
			par kgr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.			
1	1200	10	5,5	6,6	1	—	Respir. accélérée. Parésie. Durée d'intoxication 2 à 4 heures.
2	1450	10	11	15,95	2	+	Mort après 47 minutes.
3	1515	10	13,75	20,82	2,5	+	Convuls. Paralysie. Mort en 19 min.

TABLEAU LXVII. — $CuSO_4$ *et Amygdalonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $CuSO_4$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité d'Amygdalonitrile		Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
			par kgr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.			
1	1535	10	8	12,28	1	—	Tombe, 5 min. après respir. rare, exophthalmos, cris, menace imminente de mort. 30 minutes après se relève normal.
2	1315	10	16	21,04	2	+	Polypnée, convulsions, exophthalmos, paralysie, mort en 8 min.

TABLEAU LXVIII. — *Pouvoir antitoxique du Sulfate de cuivre.*

Vis-à-vis de	Dose mortelle par kgr. en mgr.	Dose maximale désintoxiquée par kgr. en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle désintoxiquée
Cyanure de K (en HCN)	3		
Acétonitrile	105		
Lactonitrile	5,5	5,5	1
Amygdalonitrile	8	8	1
Nitrile malonique	6,5		

(1) L. De Moor : *Contribution à l'étude de l'action du cuivre sur les animaux.* Archives de Pharmacodynamie, vol. I, fasc. 2, p. 91, 1895.

Comme contre-poison, le $CuSO_4$ s'est montré inactif vis-à-vis du cyanure de K, de l'acétonitrile et du nitrile malonique, actif vis-à-vis des autres nitriles.

3° *Sulfate ferreux.* — La quantité de sulfate ferreux que nous avons donnée avant l'administration du poison est 50 mgr. par kilogramme d'animal; elle ne donne lieu qu'à une légère parésie.

Les résultats furent négatifs, à l'exception de l'amygdalonitrile dont la dose simplement mortelle est neutralisée.

TABLEAU LXIX. — $FeSO_4$ *et Amygdalonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $FeSO_4$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité d'Amygdalonitrile par kgr. d'animal en mgr.	Quantité d'Amygdalonitrile par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	1450	50	8	11,6	1	—	Respiration accélérée. Dyspnée. Tremblement dans tout le corps; parésie. Durée d'intox. 5 à 7 h.
2	1290	50	16	20,64	2	+	Resp. accélérée. Dyspnée. Parésie. Paralysie. Mort après 1 h. 30' env.
3	1570	50	32	40,24	4	+	Chute. Convulsions. Mort en 4 min.

TABLEAU LXX. — *Pouvoir antitoxique du Sulfate ferreux.*

Vis-à-vis de	Dose mortelle par kgr. d'animal en mgr.	Dose maximale désintoxiquée en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle désintoxiquée
KCN (en HCN)	3		
Acétonitrile.	105		
Lactonitrile.	5,5		
Amygdalonitrile . . .	8	8	1
Nitrile malonique . . .	6,5		

Tels sont les résultats de nos essais relatifs au sulfate de cuivre et au sulfate ferreux. Comme on le voit, le $CuSO_4$ ne combat l'intoxication que pour une dose simplement mortelle de lactonitrile et d'amygdalonitrile. Après injection d'une dose supérieure, comme après l'administration d'une dose simplement mortelle des autres nitriles, il n'est pas à même de sauver la vie de l'animal, mais peut jusqu'à un certain point la prolonger.

Quant au sulfate ferreux, son action antitoxique se limite à l'amygdalonitrile dont il neutralise la dose simplement mortelle. L'intoxication déterminée par les autres nitriles ne subit de sa part aucune influence, autant au point de vue de la durée que de la terminaison fatale.

Afin de mieux faire ressortir la valeur réciproque de ces différents sels métalliques, résumons en un tableau comparatif le pouvoir antitoxique d'un chacun chez le lapin.

TABLEAU LXXI. — *Pouvoir antitoxique de* $Co(N_3)_2$, $Ni(NO_3)_2$, $CuSO_4$ *et* $FeSO_4$ *chez le lapin.*

Vis-à-vis de	Nombre de fois la dose mortelle désintoxiquée par :			
	$Co(NO_3)_2$	$Ni(NO_3)_2$	$CuSO_4$	$FeSO_4$
KCN (en HCN) . .	1 à 3			
Acétonitrile . . .	1,5			
Lactonitrile . . .	2,5	3	1	
Amygdalonitrile .	4	4	1	1
Nitrile malonique .	1,5	1		

De l'inspection de ce tableau, il ressort que de ces 4 sels métalliques, le $Co(NO_3)_2$ possède l'action antidotique la plus manifeste; celle-ci, en effet, s'étend aux cinq composés cyanogénés que nous avons choisis. Notons toutefois que pour le lactonitrile, il cède le pas au nitrate de nickel, qui parvient à neutraliser une demi-dose mortelle en plus. Vient ensuite le nitrate de nickel; il n'est pas de beaucoup inférieur au nitrate de cobalt, ce qui était à prévoir d'après la grande analogie qui existe entre ces deux métaux. Si pour le cyanure de potassium et l'acétonitrile, il n'empêche pas la mort de se produire, il prolonge au moins la survie. En dernier lieu se rangent le sulfate de cuivre et le sulfate ferreux; l'un neutralise une dose mortelle de lactonitrile et d'amygdalonitrile, et l'autre une dose mortelle d'amygdalonitrile.

L'action antitoxique de ces sels est évidemment exercée par le radical basique, et celui-ci sera doué, à des degrés différents, de ce pouvoir d'après le composé sous lequel il est administré. A ce point de vue il y aurait lieu d'étudier l'action antitoxique des différents sels de Co, Ni, Cu, Fe, etc.

En ce qui concerne les poisons eux-mêmes, le composé cyanogéné qui est le plus susceptible de voir ses propriétés toxiques détruites par l'influence des sels des métaux lourds est l'amygdalonitrile, vis-à-vis duquel chacun d'eux s'est trouvé capable d'enrayer, au degré près, l'intoxication. Le lactonitrile lui succède directement, le fer seul est sans action sur lui. Quant au nitrile malonique son action toxique est neutralisée par le cobalt et le nickel. Enfin, en dernier lieu se placent le KCN et l'acétonitrile; seul le cobalt est capable de se comporter envers eux comme contre-poison.

D'après nos résultats, voici l'ordre dans lequel nous pouvons classer ces poisons d'après leur susceptibilité plus ou moins grande à se laisser neutraliser par les sels métalliques : 1° Nitriles alcools α; 2° Dinitriles normaux; 3° Cyanures alcalins; 4° Mononitriles gras.

Les sels de cobalt, nickel, cuivre et fer possèdent donc une action antidotique manifeste vis-à-vis de l'intoxication déterminée par les composés cyanogénés. Est-ce une action simplement préventive? Est-ce une action curative? Quel est le mécanisme chimique de cette désintoxication? Voilà autant de questions auxquelles nos expériences ne peuvent pas répondre directement. Nous espérons cependant qu'elles pourront un jour servir à ouvrir la voie à des recherches ultérieures, qui, exigeant peut-être un nombre égal d'animaux, seront à même de fournir la solution de ces intéressants problèmes thérapeutiques.

Gand, janvier 1900.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT BRESLAU
(DIR. PROF. W. FILEHNE).

Zur Kenntniss des Stoffwechsels fleischgefütterter Hühner.

VON

PRIVATDOCENT Dr H. KIONKA.

Die im folgenden mitgetheilten Versuche bilden einen Theil einer grösseren experimentell-pathologischen Untersuchungsreihe, über deren gesammte pathologisch-anatomische und klinische Befunde an anderer Stelle(*) berichtet werden wird, dort werden auch die Resultate der Stoffwechseluntersuchungen im wesentlichen noch einmal wiedergegeben werden. Indessen halte ich es doch für dringend geboten, über diesen Theil der Versuche, namentlich die bei der Untersuchung verwandten Methoden schon jetzt zu berichten und das durch die Analysen gewonnene Zahlenmaterial ausführlich vorzulegen.

Der Stoffwechsel wurde während 4 Tagen gleichzeitig bei 4 Hühnern untersucht, die ausschliesslich mit Fleisch gefüttert wurden. Jedoch hatte die Fleischfütterung bei diesen Hühnern schon mehrere Wochen vorher begonnen, sodass also ein gewichtiger Unterschied zwischen meinen Hühnern und den Hühnern von HANS MEYER (1) besteht, an welchen der Stoffwechsel gleich in den ersten Tagen der Fleischfütterung untersucht wurde.

In der Zeit vor den Stoffwechselversuchen waren die Hühner in einem geräumigen Käfige untergebracht, der ihnen reichlich Platz zur

(*) Mittheilungen aus der Grenzgebieten der inneren Medicin und Chirurgie.

freien Bewegung, ja auch zum Fliegen gewährte. Die Wandungen des Käfigs wurden durch Eisengitter oder Drahtgeflecht gebildet, der Boden war cementiert bezw. gedielt. Es was daher den Hühnern vollständig unmöglich durch Scharren und Picken im Sande oder Hacken an Mauerputz noch irgend welche uncontrollierbare Substanzen z. B. Kalk anfzunehmen.

Die Nahrung eines jeden Huhnes bestand während der ganzen Zeit aus täglich 2 Portionen zu je 75 gr. Fleisch, die morgens und mittags gereicht wurden, also 150 gr. pro Tag. Es wurde Pferdefleisch verfüttert, das von Sehnen und Fett möglichst befreit und durch die Hackmaschine getrieben war. Ausserdem erhielten die Hühner nur noch Wasser in unbeschränkter und nicht controllierter Menge.

Um die Ausscheidungen ohne Verluste sammeln zu können, wurden die Hühner während der Versuchstage in Holzkästen nach Art der von v. KNIERIEM (2) und HANS MEYER (1) benützten gehalten. Diese oben aufklappbaren Kästen besassen zwei Ausschnitte in der Vorder- und Hinterwand, durch welche die Hühner Kopf und Steiss heraussteckten.

Die Kästen erlaubten den Hühnern zwar sich aufzustellen, doch nicht sich umzudrehen oder das Hintertheil hereinzuziehen.

Auf ein Brettchen vor der vorderen Oeffnung wurde der Futternapf gestellt, unter dem hinten weit herausragenden Steiss stand eine breite Schale in welche die Excremente aus der Cloake entleert wurden. Auf diese Weise waren keine Verluste an den Ausscheidungen zu befürchten, nur erwies es sich als nothwendig den Hühnern die Schwanzfedern ganz kurz zu schneiden und die Flaumen u. s. w. um die Cloake herum zu entfernern.

Täglich zur bestimmten Stunde wurden die Hühner gewogen und die 24-stündige Excrementmenge zur Untersuchung entnommen.

Das Körpergewicht.

TABELLE I.

HUHN	I.	II.	III.	IV.
1. Tag.	2850 gr.	2050 gr.	2120 gr.	1720 gr.
2. Tag.	2000 »	2070 »	2020 »	1620 »
3. Tag.	2050 »	2000 »	2100 »	1670 »
4. Tag.	2870 »	1980 »	2100 »	1620 »

Wie aus vorstehender Tabelle zu ersehen ist, schwankte das Körpergewicht der einzelnen Hühner während der 4 Versuchstage nur wenig. Im übrigen ist der geringe Gewichtsverlust von Nr. II, III, IV ein Theil

einer continuierlichen, über lange Zeit ganz allmählich sich erstreckenden Gewichtsabnahme, über welche in der citierten Abhandlung ausführlich gesprochen wird.

Die Ausscheidungen.

Die Excremente fleischgefütterter Hühner sind bekanntlich im Gegensatz zu den trockenen Ausscheidungen, die man nach Körnerfütterung sieht, flüssig. Sie bestehen in der Hauptsache aus einer gelblichen schleimig-flüssigen dem frischen Eiereiweiss ähnlichen Masse, in welcher die grossen fast rein weissen Harnsäure-concremente liegen. Ausser diesen aus den Nieren stammenden, also den Harn darstellenden Bestandtheilen enthalten die Excremente noch braunschwarze, wurstförmige Stücke von Darmkoth. Letzterer ist zum grössten Theil gleichfalls weich und leicht zerfliesslich, jedoch enthält er manchmal unverdaute Theile der Nahrung, und was die chemische Untersuchung ausserordentlich stört, Sand und kleine Steinchen, welche die Hühner gern aufnehmen. Schon um dies zu verhindern, hielt ich auf die oben geschilderte strenge Absperrung meiner Hühner. Oefters war das flüssige Substrat der Excremente braun oder grün gefärbt, vermuthlich durch Gallenfarbstoff.

Die Mengen der an den einzelnen Tagen entleerten Excremente sind auf der folgenden Tabelle II zusammengestellt:

TABELLE II.

HUHN	I.	II.	III.	IV.
1. Tag.	91,0 gr.	70,0 gr.	220,0 gr.	205,5 gr.
2. Tag.	128,0 »	108,5 »	245,0 »	345,0 »
3. Tag.	249,5 »	209,0 »	122,5 »	245,0 »
4. Tag.	308,0 »	179,0 »	205,5 »	268,5 »

Die Gewichtsmengen schwanken an den einzelnen Tagen sehr bedeutend. Es ergiebt sich eine Erklärung hierfür aus der Thatsache, dass die Entleerungen nicht ganz regelmässig und so selten statt finden, dass die einzelnen Portionen bis 40 oder 50 gr. wiegen können.

Zur *chemischen Untersuchung* wurden die gewogenen Excremente, auf dem Wasserbade vorsichtig unter häufigem Umrühren bis zu einer breiigen Consistenz eingedampft. Alsdann wurden sie mittels eines Glasstabes möglichst gut verrührt. Es gelingt in diesem Zustande leicht eine völlig gleichmässige Vermischung zu erzielen. Unter fortwährenden Umrühren wurden sie dann auf dem Wasserbade noch weiter eingedampft bis zu einem staubig-körnigen Pulver von ganz gleichmässigem, hellbraunen, thonartigen Aussehen. In dieser lufttrocknen Form wurden sie

in verschlossenen Glasbüchsen zur Entnahme der einzelnen Mengen für die verschiedenen chemischen Untersuchungen und die Bestimmung der Trockensubstanz aufbewahrt.

Trockensubstanz.

TABELLE III.

HUHN	I.	II.	III.	IV.
1. Tag.	12,349 gr.	11,346 gr.	26,393 gr.	22,049 gr.
2. Tag.	14,683 »	19,746 »	18,305 »	23,266 »
3. Tag.	18,412 »	21,700 »	14,159 »	18,166 »
4. Tag.	20,117 »	14,746 »	19,079 »	20,411 »

Die in obiger Tabelle III enthaltenen Trockengewichte wurden erhalten durch Erhitzen kleiner abgewogener Mengen von 0,3 bis 0,7 gr. im Trockenschrank bei 105°C. bis zur Gewichtsconstanz. Die Tabelle zeigt ähnliche Schwankungen wie die Tagesmengen in Tabelle II.

Aus den beiden letzten Tabellen lässt sich ohne Weiteres die mit den Excrementen

abgegebene Wassermenge

an den einzelnen Tagen berechnen. Sie stellt sich wie folgt :

TABELLE IV.

HUHN	I.	II.	III.	IV.
1. Tag.	78,651 gr.	58,654 gr.	193,607 gr.	183,451 gr.
2. Tag.	114,317 »	88,754 »	226,695 »	322,743 »
3. Tag.	231,088 »	187,300 »	108,341 »	227,834 »
4. Tag.	288,883 »	164,254 »	186,421 »	248,089 »

Die innerhalb 24 Stunden mit den Excrementen abgegebenen Wassermengen waren demnach ungemein schwankend, weisen aber sämmtlich im Vergleich zum körnergefüttertem Huhn sehr hohe Werte auf.

Die *chemische Untersuchung* der vereinten Excremente (Fäces und Harn) ergab Folgendes :

Der Stickstoff

wurde stets nach KJELDAHL in der gewöhnlichen Weise bestimmt. Die Analysen ergaben folgende Werte :

TABELLE V.

HUHN	I.	II.	III	IV.
1. Tag.	3,629 gr.	3,293 gr.	5,689 gr.	3,396 gr.
2. Tag.	2,670 »	4,029 »	3,472 »	3,024 »
3. Tag.	5,707 »	5,454 »	2,449 »	4,409 »
4. Tag.	4,500 »	5,902 »	4,861 »	4,473 »

Die N-Ausscheidung war demnach im Vergleich zu normalgefütterten Hühnern sehr gross, doch entsprach dies der eingeführten N-reichen Nahrung. Wie eine Anzahl angestellter Bestimmungen ergaben, enthielt das verfütterte Fleisch im Durchschnitt 2,295 % N. Es erhielten demnach die Hühner in 150 gr. Fleisch täglich 3,44 gr. N.

Die *Stickstoffbilanz* an den einzelnen Tagen stellte sich danach wie folgt :

TABELLE VI.

HUHN	I.	II.	III.	IV.
1. Tag.	— 0,189 gr.	+ 0,147 gr.	— 2,240 gr.	+ 0,044 gr.
2. Tag.	+ 0,770 »	— 0,589 »	— 0,032 »	+ 0,416 »
3. Tag.	— 1,267 »	— 2,014 »	+ 0,991 »	— 0,969 »
4. Tag.	— 1,061 »	— 2,462 »	— 1,421 »	— 1,033 »

Wie wir sehen, gaben die Hühner fast stets mehr N am Tage ab als sie aufnahmen, setzten also von ihrem Körperstickstoff zu. Wie oben bei Besprechung der Körpergewichte schon gesagt wurde, befanden sich auch die Hühner während dieser Zeit in einer Periode einer stetigen Gewichtsabnahme.

Die Harnsäure.

Die Harnsäure in Vogelexcrementen war von den früheren Autoren fast durchweg nach der alten Heinz'schen Methode (Lösen mit Kalilauge, Ausfällen durch Salzsäure) bestimmt worden. Diese Methode giebt bekanntlich höchst ungenaue Resultate, die gefundenen Werte sind meist zu niedrig. Ich musste daher eine der neueren, genaueren Methoden anzuwenden suchen. Alle diese, so die von Ludwig und Salkowski oder die von Hopkins, sind aber in erster Linie für den Säugethierharn ausgearbeitet, in welchem sich die Harnsäure in gelöstem Zustande befindet. In den Vogelexcrementen ist aber die Harnsäure fast vollständig in ungelöster Form enthalten. Ich hätte also, um eine der oben genannten Methoden anwenden zu können, die ganze Harnsäure zunächst lösen müssen. Ich versuchte auch zuerst auf diesem Wege vorzugehen, und zwar verwandte ich nicht nur Kalilauge in verschiedenen Concentrationen als Lösungsmittel, sondern ich benutzte auch die Eigenschaft der Harnsäure sich in concentrierter Schwefelsäure zu lösen. Auf dem letzteren Wege erhält man allerdings beim nachherigen Fällen durch Wasserzusatz eine äusserst reine schneeweisse Harnsäure, doch gelang es mir in Vorversuchen mit gewogenen Harnsäuremengen auf diese Weise höchstens 80 % der Harnsäure wiederzugewinnen. Aber auch beim Versuche die Harnsäure in den Hühnerexcrementen mittels Kalilauge zu lösen, ist es äusserst schwierig, die Versuchsbedingungen ganz gleichmässig

und constant zu halten. So erhielt ich in zwei auf diese Weise neben einander angestellten Analysen Differenzen bis zu 20 %, ohne dass ich die Ursache dieses Unterschiedes aus der Versuchsanordnung anzugeben wüsste.

Es schien mir daher wünschenswerter eine Methode anzuwenden, bei welcher nach vorheriger Reinigung die Harnsäure massanalytisch bestimmt wurde durch die Menge des zur Lösung notwendigen Lösungsmittels von bekanntem Lösungsvermögen. Eine solche Methode ist die neuerdings von TUNNICLIFFE und ROSENHEIM (3) angegebene. Diese haben bekanntlich die Eigenschaft des Piperidins sich im molekularen Verhältniss mit Harnsäure zu einem löslichen Salze zu verbinden, festgestellt und hierauf eine Methode der Titration ausgefällter Harnsäure mit einer Normalpiperidinlösung (mit 0,084 gr. Piperidin im c.c.) aufgebaut. Nachdem ich mich durch Probetitration von reiner crystallisierter Harnsäure von der Brauchbarkeit dieser Methode überzeugt hatte, versuchte ich sie zunächst bei einer Harnsäure, der ich (harnsäurefreien) trockenen Kaninchenkoth zugesetzt hatte. Auch in dieser Verunreinigung liess sich die Harnsäure auf diesem Wege genügend genau (bis zu 97 und 98 %) wiederfinden.

Für meine Zwecke musste ich einige Modifikationen der ursprünglichen Methode vornehmen. Da es sich bei mir um den Nachweis ziemlich grosser Quantitäten von Harnsäure handelte, so verwandte ich eine stärkere Piperidinlösung als TUNNICLIFFE und ROSENHEIM, — die eine N/20-Lösung benützten, — eine etwa 1/2 Normallösung. Auch benützte ich der Einfachheit halber zur Einstellung des Titers nicht eine Normalsalzsäure, sondern gewann meinen Titer aus einer Anzahl von Probetitrationen, die ich mit reiner crystallisierter Harnsäure vornahm. Auf die Weise lernte ich das Lösungsvermögen meiner Piperidinlösung Harnsäure gegenüber direct kennen. Die Angabe der Autoren, dass sich solche Piperidinlösungen, ohne den Titer zu ändern, lange Zeit unverändert halten, kann ich nur bestätigen. Es genügt vollkommen die Lösung alle ein bis zwei Wochen einmal zu controllieren.

Die Titration muss in der beinahe siedenden Flüssigkeit vorgenommen werden. Es kann daher bei zu langsamen Titrieren durch das Erhitzen eine Verflüchtigung der zugesetzten Piperidinlösung eintreten. Um Verluste an derselben zu vermeiden, ist ein möglichst schnelles Arbeiten erforderlich. Doch gelingt es bei einiger Uebung leicht sich eine gewisse Fertigkeit anzueignen und gleichmässige Resultate zu erhalten. — Als Indicator benützte ich ebenfalls Phenolphthaleïn. — Das Ende der

Titration ist durch die bleibende Rothfärbung und das gleichzeitige Verschwinden der letzten noch ungelösten Harnsäurepartikelchen zu erkennen.

Ehe ich die Titration vornahm, unterzog ich die zur Analyse entnommenen Mengen der Excremente einer Reinigung und Entfärbung durch wiederholtes längeres Kochen mit Alkohol und Aether und nachheriges Filtrieren. Im Einzelnen war die von mir verwandte Methode folgende :

Eine abgewogene Menge der lufttrocknen Excremente wurde mit wenigen c.c. Wasser aufgenommen, einige Tropfen Salzsäure zugesetzt zum Freimachen und Ausfällen der event. in Form von Uraten gebundenen Harnsäure. Nach dem Absetzen wurde das HCl-haltige Wasser möglichst sorgfältig abgegossen, der Satz auf ein Filter gebracht und mittels Alkohol säurefrei gewaschen. Hierauf wurde die Substanz vom Filter gesammelt und mit Alkohol + Aether auf dem Wasserbade längere Zeit gekocht. Die gefärbte Flüssigkeit würde abfiltriert und die Substanz weiter mit Alkohol + Aether gekocht. Dies wurde so lange wiederholt bis der aetherhaltige Alkohol auch nach längerem Sieden sich nicht mehr färbte. Dann wurde die ganze Masse der Substanz auf dem Filter gesammelt und das Filter erst durch Luftdurchsaugen, dann noch einige Minuten auf dem Wasserbade getrocknet.

Die trockene pulverige Substanz hatte jetzt eine fast weisse, nur etwas schmutziggraue Farbe. (Nur das eine Mal, bei welchem das Huhn wahrscheinlich durch Zufall Kohlenstaub aufgenommen hatte, war es nicht möglich eine annähernd weisse Farbe durch obige Reinigungsmethode zu erzielen. Hier versagte mir dann auch die Harnsäuretitration.)

Die vom Filter möglichst sorgfältig abgeklopfte Substanz wurde mit wenigen c.c. Wasser aufgenommen, ein paar Tropfen Phenolphthaleïnlösung zugesetzt, zum Sieden erhitzt und dann mittels der eingestellten Piperidinlösung titriert.

Da es nicht möglich schien vom Filter, auch wenn es ganz trocken war, die ganze fast staubförmige Substanz zur Titration herunterzubekommen, so wurde das Filter selbst zuletzt möglichst klein zerschnitten, die Papierstückchen mit dem anhaftenden Rest der Substanz in Wasser aufgeschwemmt und dann diese Aufschwemmung in gleicher Weise mit Phenolphthaleïn als Indicator titriert. Die zur Titration des Filters verwandte Piperidinlösung wurde zu der bei der ersten Titration verbrauchten Menge addiert.

Da ich zu jeder einzelnen Analyse von Anfang an immer ein und dasselbe Filter verwandte, das zum Schluss selbst noch zur Titration kam, so hob ich auf diese Weise alle die möglichen Verluste an Harnsäure auf, die ich etwa während der einleitenden Proceduren (Säurefreiwaschen, Entfärben etc.) beim Filtrieren erleiden konnte. Es bewährten sich zu diesem Zweck ganz vorzüglich die gehärteten Filter von Schleicher und Schüll, zumal sie auch durch die Möglichkeit unter directem Ansaugen durch die Wasserstrahlpumpe zu filtrieren ein äusserst schnelles Arbeiten gestatten.

Die Brauchbarkeit dieser Methode zeigen folgende Controllanalysen :

Zu abgewogenen Mengen einer Portion getrockneter Hühnerexcremente, deren Harnsäuregehalt nach obiger Methode bestimmt war, wurden abgewogene Mengen

reiner crystallisierter Harnsäure zugesetzt und dann in der Mischung die gesammte Harnsäure in der besprochenen Weise bestimmt.

I.

0,1848 gr. Excremente mit einem bekannten Harnsäuregehalt von 0,0815 gr. + 0,0903 gr. reiner Harnsäure werden zur Analyse verwandt. Gefunden werden 0,1680 gr. Harnsäure (statt 0,1718), also **97,8** % Ausbeute.

II.

0,2161 gr. Excremente mit einem Harnsäuregehalt von 0,1032 gr. + 0,1681 gr. reiner Harnsäure zur Analyse verwandt. Gefunden werden 0,2645 gr. (statt 0,2713 gr.), also **97,5** %.

Man sieht also, dass diese Methode genügend brauchbare Resultate giebt. Die gefundenen Harnsäuremengen betrugen in den Excrementen der einzelnen Tage :

TABELLE VII.

HUHN	I.	II.	III.	IV.
1. Tag.	7,088 gr.	6,665 gr.	10,464 gr.	9,647 gr.
2. Tag.	—	8,986 »	9,174 »	10,515 »
3. Tag.	10,109 »	11,232 »	6,360 »	7,898 »
4. Tag.	11,094 »	9,181 »	9,262 »	11,106 »

Die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure ist im Vergleich zum normalgefütterten Huhn ganz auffallend hoch, doch bestätigt sie die Erfahrungen MEISSNER's (4), HANS MEYER's (1), MINKOWSKI's (5) u. A., die alle eine Harnsäurevermehrung gegenüber der Norm bei der Fleischfütterung beobachteten. HANS MEYER fand z. B. bei seinen (wohl auch kleineren) Hühnern Werte der täglichen Harnsäureausscheidung von 5,9 und 6,3 gr., während die Fleischrationen nur 50 gr. pro Tag betrugen, also nur den dritten Theil so gross waren wie die von mir gereichten Mengen.

Wie meine an der angegebenen Stelle mitgeteilten Befunde ergaben, fand bei diesen Hühnern neben dieser bedeutenden Ausscheidung von Harnsäure noch eine erhebliche Ablagerung von Harnsäure in den Geweben statt. Es musste also die *Produktion* der Harnsäure bei diesen fleischgefütterten Hühnern noch um so mehr gesteigert sein. Bedenkt man, dass 33 1/3 % der Harnsäure Stickstoff sind, so folgt hieraus, dass die täglich im Fleisch eingeführten 3,44 gr. N so gut wie vollständig in den 9—10 gr. Harnsäure ausgeschieden wurden.

Das Ammoniak.

Ein Verlust von Ammoniak durch Abgabe an die Luft bei längerem Stehenlassen der Excremente war nicht zu befürchten, da diese Ausscheidungen der fleischgefütterten Hühner stets schwach sauer reagierten. Doch

könnte man vielleicht fürchten, dass ein NH_3-Verlust beim Eindampfen der Excremente eintreten möchte. Ich benützte daher zu den NH_3-Bestimmungen nicht die auf die geschilderte Art vorbereiteten und getrockneten Excremente, die während der 4 Tage der obigen Versuchsreihe gewonnen waren, sondern bestimmte an 3 weiteren Tagen in den Excrementen der Hühner III und IV den NH_3-Gehalt für sich allein.

Da die Zusammensetzung der Hühnerexcremente wie oben geschildert in Bezug auf ihre Consistenz und Beschaffenheit eine ganz verschiedenartige war, so benutzte ich, um sicher alles Ammoniak daraus zu gewinnen, die von NENCKI und ZALESKI (6) für die NH_3-Bestimmung in Geweben angegebene Methode. Ich unterwarf der Analyse immer die ganze, während 12 Stunden gesammelte Menge, sodass also die Excremente von 24 Stunden in 2 Portionen neben einander analysiert wurden. Uebrigens erwies sich die Vorsicht diese umständlichere Methode zu wählen als unnötig. Spätere Versuche zeigten mir, dass auch die einfache Methode nach SCHLÖSSING dieselben Zahlen ergiebt, wenn man die Excremente mit dem Kalk 3 mal 24 Stunden über Schwefelsäure stehen lässt.

Die folgende Tabelle VIII giebt die an den 4 Versuchstagen für Huhn III und IV ermittelten Werte der 24-stündigen NH_3-Ausscheidung an.

TABELLE VIII.

HUHN	III.	IV.
1. Tag.	0,344 gr.	0,367 gr.
2. Tag.	0,215 »	0,357 »
3. Tag.	0,211 »	0,340 »

Die NH_3-Ausscheidung war etwas höher als die von HANS MEYER bei seinen fleischgefütterten Hühnern gefundenen Zahlen.

Im Ganzen bestätigen also meine Stoffwechseluntersuchungen die Resultate der früheren Autoren : Die N-Ausscheidung ist entsprechend der N-reichen Kost vermehrt, — desgl. die NH_3-Ausscheidung, — und vor Allem die Harnsäureausscheidung.

Ein wesentlicher Unterschied gegenüber den früheren Untersuchungen ist wie oben schon erwähnt der, dass meine Hühner, ehe ihr Stoffwechsel untersucht wurden, schon seit längerer Zeit nur mit Fleisch gefüttert worden waren, also bereits wie an anderer Stelle gezeigt wurde, infolge dieser Ernährungsweise bis zu einem gewissen Grade in ihrer Gesundheit geschädigt waren : Abgesehen von mässigen Harnsäureablagerungen in

den Geweben sehen wir die Hühner während des Versuches in wenn auch nur geringem Masse trotz überreicher Nahrung, speciell Eiweisszufuhr, an Körpergewicht abnehmen; sie sind nicht im Stickstoffgleichgewicht, sondern geben vom Körperstickstoff her. Als pathologische Erscheinung ist auch wie von MEISSNER (4) schon hervorgehoben wurde, das stark vermehrte Wassertrinken, sowie der grosse Wassergehalt der Excremente anzusehen.

Litteratur.

(1) HANS MEYER : *Beiträge zur Kenntniss des Stoffwechsels im Organismus der Hühner*. Inauguraldissert. Königsberg, 1879.

(2) v. KNIERIEM : Zeitschr. f. Biologie, Bd. XIII, p. 36.

(3) TUNNICLIFFE und ROSENHEIM : Centralbl. f. Physiologie, Bd. XI, p. 434, 1897.

(4) MEISSNER : Zeitschr. f. rationelle Medicin. 3. Folge, Bd. XXXI, p. 179.

(5) MINKOWSKI : Archiv. f. experiment. Pathologie und Pharmakologie, Bd. XXI, p. 41.

(6) NENCKI und ZALESKI : Archiv. f. experiment. Pathologie und Pharmakologie, Bd. XXXVI, p. 385.

Breslau, 2 Marz 1900.

TRAVAUX DU LABORATOIRE DE PHARMACODYNAMIE ET DE THÉRAPIE
DE L'UNIVERSITÉ DE GAND.

19. Giftigkeitsgrad, Absorptionsgeschwindigkeit und Immunisirungsvermögen des Arseniks

VON

DR. K. MORISHIMA.

Der Hauptzweck vorliegender Arbeit, die auf Veranlassung und unter Leitung des Herrn Prof. HEYMANS gemacht wurde, war die Geschwindigkeit zu bestimmen, mit welcher der direct in die Blutbahn injicirte Arsenik von Geweben fixirt wird, und das Immunisirungsvermögen desselben, resp. die Angabe von BESREDKA(1), zu prüfen. Zur Ausführung beider Versuchsreihen war es angebracht, zuerst die minimale tödtliche Dosis genau zu bestimmen, denn auch die Absorptionsgeschwindigkeit, wie es gleich unten erörtert wird, scheint von der Grösse der Gabe abhängig zu sein.

Diese Abhandlung zertheilt sich demgemäss in 3 Capitel :

1. Bestimmung der einfachen tödtlichen Dosis bei verschiedenen Applicationsweisen.

2. Wie lange bleibt der Arsenik im Blute nach intravenöser Injection?

3. Kann das Kaninchen gegen Arsenik immunisirt werden?

Die Frage, wie lange und in welchem Masse der Arsenik, resp. die Gifte im Allgemeinen, welche direct ins Blut injicirt wurden, in demselben verweilen, ist auch von der practischen Seite der forensischen Medicin

(1) BESREDKA : *Du rôle des leucocytes dans l'intoxication par un composé arsenical soluble.* Annales de l'Institut Pasteur, p. 193 u. 465, 1899.

interessant, wurde aber bis jetzt verhältnissmässig wenig systematisch untersucht. Nach den Versuchen, die bisher im hiesigen Laboratorium angestellt wurden, scheint die Zeitdauer des Verbleibens der Gifte im Blute sehr kurz, jedoch nach der Substanz und speciell nach der Dosis variabel, zu sein.

Beim Diphtherietoxin hat Decroly (1) gefunden, dass nach der Injection von 1 c.c. in Vena beinahe die ganze Menge 15 Minuten lang im Blute bleibt. Der Toxingehalt des Blutes konnte aber schon nach 2—3 Stunden nicht höher als 0,6 c.c. und nach 8 Stunden als 0,3 c.c. geschätzt werden. Nach grösseren Gaben scheint das Toxin noch bedeutend länger und in grösserer Quantität darin zu bleiben, sodass nach Injection von 8 c.c. am Ende der 11. Stunde noch deutlicher Toxingehalt des Blutes constatirt wurde.

Decroly gelangte damit zu dem Schlusse, dass das intravenös gegebene Diphtherietoxin langsam, aber nach dem genügenden Zeitraum vollständig aus dem Blute verschwindet. Dies ist jedoch nur richtig, wenn eine vielfach tödtliche Dosis Diphtherietoxin injicirt wird. Nach der Gabe der einfachen tödtlichen Dosis, wie Decroly und Ronsse in einer späteren Arbeit (2) beweisen, büsst das Blut schon bald, innerhalb weniger Minuten, vollkommen seinen Toxin- resp. Schlangengiftgehalt ein und « la saignée et la transfusion ne sauvent les animaux de la mort par le venin qu'en déans les 10 premières minutes qui suivent l'injection, elles retardent seulement l'issue fatale de l'intoxication diphthérique lorsqu'elles sont pratiquées en déans les 4 minutes après l'intoxication de la toxine, et elles sont sans aucune influence sur l'empoisonnement par la tétanine, même lorsqu'on les pratique immédiatement après l'injection de cette dernière toxine. » Die intracelluläre Absorption der einfachen tödtlichen Dosis, resp. die tödtliche Vergiftung des Thieres, geschieht also in kürzester Frist.

In einer anderen Versuchsreihe haben diese Autoren gezeigt, dass Diphtherieantitoxin im Gegentheil von Toxinen nur langsam aus dem Blute — innerhalb einer Stunde — verschwindet.

Ferner hat Masoin (3) für verschiedene Nitrilverbindungen constatirt,

(1) Decroly : *Sur la disparition de la toxine diphthérique injectée dans le sang.* Arch. internat. de Pharmacodynamie, vol. III, p. 61, 1896.

(2) Decroly u. Ronsse : *Pouvoirs toxique et antitoxique du sang après injection intraveineuse de venin, toxine ou antitoxine.* Ibid., vol. VI, p. 211, 1899.

(3) Masoin : in seiner noch nicht publicirten Arbeit. Vergl. Heymans : *Sur la disparition du sang des poisons y injectés.* Bulletin de l'Académie royale de Médecine de Belgique, 1898.

dass sie nach einem kurzen Zeitraum, durchschnittlich nach 2—6 Minuten, total aus dem Blute verschwinden.

Obige Versuche machen es sehr wahrscheinlich, dass der Giftgehalt des Blutes, mindestens für die Toxine, davon abhängt, ob die einfach oder die vielfach tödtliche Dosis des Giftes gegeben wurde.

Was speciell das Arsen betrifft, so finden wir in den Lehrbüchern der Toxicologie die Angabe, dass das Gift in verschiedenen Organen und im Blute gefunden werden kann, ohne dass aber dabei die Quantität und die Zeitdauer berücksichtigt wurde.

Bei den oben genannten Giften fehlt das Mittel, wodurch man sie chemisch im Blute nachweisen kann, und man musste sich auf die toxische Wirkung des Blutes und auf das Ueberleben der vergifteten Thiere nach Aderlass und Transfusion stützen, um daraus zu schliessen, wie viel Gift ungefähr noch im Blute weilte oder aus demselben verschwunden war. Dagegen bietet Arsen den Vortheil, wie BESREDKA hervorhebt, dass es direct chemisch bis auf Spuren nachgewiesen werden kann. Ich habe also in meinen Versuchen neben der Methode, welche die genannten Autoren angewandt haben, den Arsengehalt des Blutes in verschiedenen Intervallen nach der Injection chemisch bestimmt. Nebenbei wurden einige analytische Untersuchungen der verschiedenen Organe auf Arsengehalt ausgeführt, um damit einigermassen die Vertheilung dieses Giftes im Organismus festzustellen.

Die weitere Versuchsreihe bildet die Nachprüfung der BESREDKA'schen Angabe, die sich auf die Immunisirung der Thiere gegen Arsen bezieht. Seitdem bekannt ist, dass es in Steiermark und in einigen Gegenden von Europa und Amerika sogenannte Arsenikesser geben, die täglich kleine Dosen von Arsenik zu sich nehmen, um damit eine stärkere Kraft zu erzielen, und sogar auf einmal eine unglaublich hohe Dosis des Giftes — 0,4 arsenige Säure — vertragen sollen, wurde es mehrfach versucht, die Thiere experimentell an dieses Gift zu gewöhnen resp. dagegen zu immunisiren.

Schon im Jahre 1863 hat ROUSSIN (1) an Kaninchen einen Fütterungsversuch mit Arsenik angestellt. Er mischte der Nahrung täglich 0,05 gr. Arsenik als Calciumsalz, welches er allmählig auf 0,1 gr. steigerte. Es sollen dabei keine Vergiftungssymptome aufgetreten sein, sondern waren die Thiere « vifs, alertes et d'une grosseur surprenante ».

---

(1) ROUSSIN : *De l'assimilation des substances isomorphes.* Journal de pharmacie et de chimie, t. 43, p. 119, 1863.

Sehr bemerkenswerth ist noch die Angabe von GIES (1). Er sah, dass seine sämmtlichen Versuchsthiere (Kaninchen, Hahnen und Schweine) nach fortgesetzter Einverleibung kleiner Arsendosen schwerer und fetter wurden. Er hebt besonders das starke Wachsthum des Knochensystems hervor. « Mit dieser Modification an den Knochen, sagt er aber, geht gleichzeitig eine mehr oder weniger starke Verfettung des Herzmuskels, der Leber, theilweise auch der Nieren, einher, Verhältnisse, welche wir für die beiden erstgenannten Organe auch bei anderen absolut normalen, zugleich aber sehr fetten Thieren begegnen, welche wir also noch nicht gerade pathologisch bezeichnen können, während die Ablagerung von Fett in den Nieren in specie in den Harncanälchen doch immerhin als ein pathologischer Zustand aufgefasst werden muss. »

« Steigert man — fährt GIES fort — die täglichen Arsendosen, geht man zu grösseren Gaben über, so treten die Veränderungen an dem Knochensystem in den Hintergrund und es bildet sich jetzt das Bild des chronischen Arsenismus aus, dass sich bei Lebzeiten durch Abmagern (Tabes arsenicalis), Verlust der Haare, Magencatarrh, Digestionsstörungen, heftige Diarrhöen, Sensibilitätsstörungen, sowie Lähmungen der Extremitäten kundgibt. In der Leiche findet man örtliche Entzündungserscheinungen im Magen, kolossale Hyperämie der Darmschleimhaut sowie sehr stark fettige Degeneration der Leber, Milz, Nieren und des Herzmuskels. »

Thatsache ist also, dass die Thiere kleine Arsendosen gewisse Zeit anscheinend ohne jede Störung vertragen, dass aber auch diese sogenannten an Arsen angewöhnten Thiere der grösseren Dosis erliegen.

Neuerdings hat BROUARDEL (2) auch diese Frage erforscht und eine grössere Anzahl von Versuchen an Meerschweinchen und Kaninchen angestellt. Er gab den Thieren den Arsenik wiederholt in immer steigernden Dosen und in verschiedenen Zeitintervallen; konnte aber sowohl bei subcutaner als auch bei stomacaler Applicationsweise keine Gewöhnung an dieses Gift constatiren. Alle seine Versuchsthiere, ausgenommen nur zwei Meerschweinchen, die nach den langdauernden stomacalen Arsendosen eine Dosis, die etwas höher war, als die minimale tödtliche, vertrugen, starben an der minimalen tödtlichen Dosis, sogar manchmal an einer keineren Dosis als letztere.

(1) GIES : *Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Arsens auf den Organismus.* Arch. f. exp. Pathologie u. Pharmakol. Bd. 8, S. 175, 1878.

(2) BROUARDEL : *Etude sur l'arsenicisme.* Thèse. Paris, 1897.

Wir finden also nirgends einen schlagenden Beweis für die Gewöhnung der Thiere an Arsenik. NOTHNAGEL und ROSSBACH (1) bezweifeln sogar, ob bei Arsenikessern das Gift wirklich zur Resorption gelangt und ob diese Leute wirklich ohne jede Störung, wie Degeneration der Organe, leben. Sie sagen also: « Wir können wohl immer noch den Satz aufstellen, dass eine Gewöhnung auch an kleinste Arsenikgaben jedenfalls keine ausnahmslose Regel ist. »

Jedoch durchaus positive Angabe für die Gewöhnung, ja vielmehr für Immunisirung der Thiere an Arsenik wurde in der letzten Zeit von BESREDKA mitgetheilt. Er hat die verschiedenen Methoden der Immunisirung, wie bei den Toxinen, versucht und jedesmal mehrere Kaninchen bekommen, die die sicher tödtliche Dosis vertragen haben. Er konnte durch die bis jetzt angewandte Methode, die darin besteht, dass das Gift entweder zu einer bedeutenden aber nicht tödtlichen Dosis in langen Intervallen, oder zuerst zu sehr kleinen und langsam gesteigerten Dosen wiederholt wird, die Kaninchen soweit bringen, dass nach Monaten ein Drittel von ihnen die minimale tödtliche Dosis überlebten.

Es existirt aber nach BESREDKA ausser dieser mühsamen Methode noch ein anderes Verfahren, welches viel rascher zu gleichem Ziele führt. Er ging von der Beobachtung aus, dass nach Gabe einer letalen Arsendosis die Thiere bis zum Tode eine deutliche Hypoleucocytose zeigen, während bei den nicht tödtlichen Dosen die letztere bald der Hyperleucocytose Platz macht. Er hat sich nun gefragt, « si, en supprimant l'hypoleucocytose si funeste pour l'animal, on ne réussirait pas à lui faire supporter impunément une dose pourtant mortelle », und konnte in der That mittelst zweierlei Verfahren zum Ziel gelangen.

Das eine Verfahren besteht darin, dass die einfache tödtliche Dosis des Giftes nicht auf einmal, sondern in 4 Theile getheilt und mit Intervallen von je 3 Stunden subcutan gegeben wird; und das andere darin, dass vorher eine kleinere, 1/5 von der letalen Dosis und nach 15—24 Stunden die letztere auf einmal gegeben wird. Die Thiere sollen bei diesen beiden Verfahren, wobei sie wenigstens eine tödtliche Dosis in einem Tage bekommen, am Leben bleiben. Er führt dieses Ueberleben nach der Theorie von METSCHNIKOFF auf eine erworbene « phterotoxische » Eigenschaft der Leucocyten zurück.

Je mehr diese höchst interessanten Schlüsse unerwartet waren, desto

(1) NOTHNAGEL u. ROSSBACH : Handbuch der Arzneimittellehre. 7. Aufl., S. 240, Berlin, 1894.

nöthiger scheinen sie doch einer Nachprüfung zu bedürfen, da eine Entgiftung durch eine erst nach vielen Stunden auftretende Hyperleucocytose uns a priori unwahrscheinlich schien. Es ist aber für solche Untersuchungen unbedingt nöthig, vorerst sehr genau zu bestimmen, wie gross die minimale tödtliche Dosis ist und in welcher Grenze dieselbe individuell schwankt. Die Versuchsthiere müssen von möglichst gleicher Grösse und gleichen Ernährungszuständen sein und sich unter möglichst gleichen Bedingungen befinden. Nur dann erlauben kleine aber constante Differenzen feste Schlüsse zu ziehen.

Als allgemeine Vorbemerkung gebe ich hier noch folgende Punkte an.

In meinen sämmtlichen Versuchen dienten als Versuchsthiere gesunde, noch junge Kaninchen von einem Gewicht 1—2 Kilo. Sie wurden meist mehrere Tage vor dem Versuche im Käfig untergebracht und täglich mit 150 gr. Mohrrübe und 50 gr. Hafer gefüttert. Das Körpergewicht der Thiere wurde jeden Morgen nüchtern bestimmt, um die Ernährungszustände zu controlliren, und eventuell Egesta wie Ingesta notirt.

Als Gift wurde, wo nichts anderes angegeben wird, die folgende Lösung angewandt :

As_2O_3		1,0 gr.
K_2CO_3		1,0 gr.
H_2O	bis	100,0 c.c.

Die Lösung enthält also 1 Proc. Arsentrioxyd.

Zum chemischen Nachweis des Arseniks wurde Blut oder Organe mit concentrirter Salzsäure (in der Menge von ca 1/4—1/3 des zu untersuchenden Materials) gemischt, eine Nacht stehen gelassen, zermahlt und auf Wasserbad unter allmähligem Zusatz von chlorsaurem Kalium zersetzt. Nach der vollständigen Zersetzung und Verjagung des Chlors wurde die Lösung mit Schwefelwasserstoff gesättigt, mehrere Tage lang zum Absetzen des Schwefelarsens stehen gelassen, filtrirt, der Rückstand mit Kaliumnitrat und Soda verpufft und nach der Verjagung der Salpeter- und salpetrigen Säure auf dem Wasserbad durch Schwefelsäure, bekannter Weise nach Marsh auf Arsen untersucht. Zur Schätzung der Arsenmenge im Spiegel wurden einige Normalröhrchen vom bekannten Quantum Arsen bereitet, welche als Massstab dienten. Auch die Abbildung der Arsenspiegel nach Otto im Lehrbuch der Intoxicationen von Kobert wurde zum Vergleich herangezogen.

I. — Bestimmung der einfachen tödtlichen Dosis bei verschiedenen Applicationsweisen.

Für meine weiteren Untersuchungen, wie ich sie schon oben angedeutet habe, genügte es die minimale Dosis zu kennen, welche auf einmal ins Blut resp. Unterhautzellgewebe injicirt, ein Thier überhaupt zum Tode führt. Für die intravenöse Injection benutzten wir wegen der leichteren Manipulation gewöhnlich die Vena marginalis des Ohres. Wir wissen aber, dass die Leber verschiedene Gifte, besonders die metallischen, aufspeichert. Auch das Arsen soll bei dessen Vergiftung gerade dort in grösserer Quantität gefunden werden. Es fragte sich nun, ob irgend ein Unterschied zwischen der Giftigkeit besteht, wenn man einmal das Gift in die Ohrvene und einmal in das Gebiet der Pfortader injicirt; im anderen Worte, ob man eine gewisse Entgiftungskraft der Leber experim ntell constatiren kann. Ich habe also auch diese letzte Vergiftungsweise in den Rahmen meiner Untersuchung aufgenommen.

Weiter wissen wir von Roux und Borrel (1), dass die Toxine und auch viele chemischen Gifte, wenn direct in Hirnsubstanz injicirt, bedeutend stärker wirken, als bei den anderen Applicationsweisen. Besredka hat gefunden, dass die tödtliche Dosis des Arsens nach dieser Weise 100 mal kleiner ist, als die subcutane Dosis. Nun wie verhält sich Arsenik, wenn er in die A. carotis injicirt wurde? Wir haben also auch die tödtliche Dosis bei peripherischer Injection in die Carotis festgestellt. Zum Vergleich wurden einige Versuche mit Injection in A. cruralis vorgenommen. Auch die von Besredka angegebene tödtliche Dosis bei der directen Injection in die Hirnsubstanz selbst wurde constatirt und wird nebst ihren Erscheinungen in diesem Capitel erörtert werden.

1. Subcutane Injection.

Man findet in der oben schon citirten Arbeit von Brouardel zahlreiche Versuchsprotocolle, die er an Kaninchen und Meerschweinchen, die mit verschiedenen Arsendosen und auf verschiedene Weisen vergiftet wurden, beobachtete. Ich werde vorerst seine Resultate, die sich auf die subcutan vergifteten Kaninchen beziehen, in einer Tabelle wiedergeben.

(1) Roux u. Borrel : *Tétanos cérébral et immunité contre le tétanos*. Annales de l'Institut Pasteur, 1898, No IV.

TABELLE I.

Nummer der Thiere	Körpergewicht der Thiere	As_2O_3 in mgr., auf Kilo Thier berechnet	Tod nach
1	2520	100,0	36 Min.
2	1800	100,0	28 »
3	2095	80,0	55 »
25	2465	40,0	1 St. 10 Min.
4	2980	10,0	10—12 St.
5	2270	8,0	—
6	2680	7,0	—
7	2970	5,0	—
8	3225	1,5	—
9	2200	0,8	—
10	3760	0,4	—

Die minimale tödtliche Dosis des Arseniks nach einmaliger subcutaner Injection beträgt also nach ihm 10 mgr. pro Kilo Thier.

In der BESREDKA'schen Arbeit ist leider die Angabe über Dosen sehr spärlich. Man findet auf S. 212, dass ein Kaninchen von 1920 gr. Körpergewicht zwischen 12—23 Stunden nach der subcutanen Gabe von 17 mgr. Arsenik (= 8,8 mgr. pro Kilo) starb, und dass ein anderes Kaninchen von 2000 gr. bei einer Dosis vom 10 mgr. (= 5 mgr. pro Kilo) überlebte. Auf Seite 215 steht noch folgende Notiz : « Lapin de 2,020 grammes, reçoit le 4 novembre, à 3 h. 20', 14 c.c. de la solution d'acide arsénieux à 1/1000 qui a tué le témoin en 36 heures ». Wenn man dieses Controllthier als ebenso schwer wie das genannte denkt, so entspricht diese Dosis ca 7 mgr. pro Kilo Thier. Vergleichen wir diese Zahlen mit denen von BROUARDEL, so wird ein ziemlich deutlicher Unterschied zwischen beiden bemerkt.

Nun schreiten wir zur Wiedergabe unserer eigener Untersuchungen über.

Versuch 1.

(Injection von 6,5 mgr. As_2O_3 pro Kilo. Ueberleben.)

5. Nov. 1336 gr. Körpergewicht.
6. » 1304 gr.
7. « 1340 gr.
8. » 1324 gr. 4 h. Injection von 8,6 mgr. = 6,5 mgr. pro Kilo As_2O_3.
9. » 1322 gr.
10. » 1275 gr.
21. » 955 gr. minimales Körpergewicht.
28. » 1015 gr.
19. Dec. 1178 gr. Gesund. Nicht mehr beobachtet.

Versuch 2.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 4 1/2 Tagen.)

7. Oct. 1702 gr. Körpergewicht. 10 h. 11,9 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.
8. » 1572 gr.

9. Oct. 1490 gr.
10. » 1371 gr.
11. » 1235 gr.
12. » 1154 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Sehr kleiner Magen und Blinddarm. Keine Blutungen. Harnblase stark mit saurem, stark eiweisshaltigem Harn gefüllt. Leber fettig degenerirt. Nieren mit einer trüben Zone zwischen Rinden- und Marksubstanz. Herz hochgradig degenerirt. Lungen normal.

Versuch 3.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 3 1/2 Tagen.)

10. Oct. 1495 gr. Körpergewicht. 4 h. 10,5 mgr. = 7,0 pro Kilo.
11. » 1293 gr.
12. » 1222 gr.
13. » 1132 gr.
14. » 1041 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Magen und Darm sehr klein. Dickdarm mit flüssigem Inhalt. Harn stark eiweisshaltig. Leber- und Nierenveränderung wie beim Versuch 2. Herzveränderung macroskopisch undeutlich.

Versuch 4.

(7,0 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

10. Nov. 1050 gr. Körpergewicht.
12. » 1087 gr.
13. » 1103 gr. 4 h. 7,7 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.
14. » 1163 gr.
16. » 1062 gr.
23. » 1030 gr. Normal. Nicht mehr beobachtet.

Versuch 5.

(8,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 4 Tagen.)

16. Oct. 1112 gr. Körpergewicht. 5 h. 8,9 mgr. = 8,0 mgr. pro Kilo.
17. » 1015 gr.
18. » 1000 gr.
19. » 961 gr.
20. » 853 gr. 12 h. Tod.

Sectionsbefund : Dickdarm mit breiigem Inhalt. Deutliche Degneneration der Leber, Nieren und des Herzens. Harnblase leer.

Versuch 6.

(8,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 6 Stunden.)

1. Nov. 1305 gr. Körpergewicht.
3. » 1250 gr.
5. » 1321 gr.
7. » 1326 gr. 11 h. 10,6 mgr. = 8,0 mgr. pro Kilo. 12 h. Diarrhöe. 5 h. Tod.

Sectionsbefund : Kleine Blutungen an der Magenmucosa. Organe blutreich, Harnblase leer.

Versuch 7.

(8,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 10—21 Stunden.)

9. Nov. 870 gr. Körpergewicht.

10. » 980 gr.

11. » 970 gr. 10 h. 7,7 mgr. = 8,0 mgr. pro Kilo.

12. » 790 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Starke Erweiterung der Mesenterialgefässe. Petechien an der Magenmucosa und an der Serosa des Coecums. Leber etwas entfärbt. Nieren sehr blutreich. Harnblase leer.

Versuch 8.

(8,0 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

7. Nov. 943 gr. Körpergewicht. 11 h. 7,5 mgr. = 8,0 mgr. pro Kilo.

8. » 814 gr.

10. » 850 gr.

18. » 895 gr.

2. Dec. 952 gr. Nicht mehr beobachtet.

Versuch 9.

(8,0 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

10. Nov. 1317 gr. Körpergewicht.

11. » 1332 gr. 10 h. 10,6 mgr. = 8,0 mgr. pro Kilo.

12. » 1163 gr.

21. » 960 gr.

5. Dec. 880 gr.

19. » 803 gr.

27. » 783 gr. Nicht weiter beobachtet.

Versuch 10.

(9,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 9—20 Stunden.)

27. Oct. 1284 gr. Körpergewicht.

29. » 1288 gr.

30. » 1304 gr. 11 h. 11,7 mgr. = 9,0 mgr. pro Kilo.

31. » 1224 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Alle Organe blutreich. Erweiterung der Haut- und Mesenterialgefässe. Blutungen an der Magenmucosa.

Versuch 11.

(9,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 5 1/2 Stunden.)

27. Oct. 1223 gr. Körpergewicht.

29. » 1230 gr.

30. » 1237 gr. 11 h. 11,1 mgr. = 9,0 mgr. pro Kilo. 4 h. 30′ Tod.

Sectionsbefund : Erweiterung der Gefässe. Blutungen des Magens und des Coecums. Hyperämie der Organe.

Versuch 12.

(9,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 5 1/2 Stunden.)

27. Oct. 1478 gr. Körpergewicht.

29. » 1457 gr.

30. » 1457 gr. 11 h. 13,1 mgr. = 9,0 mgr. pro Kilo. 4 h. 30′ Tod.

Sectionsbefund wie in beiden letzten Fällen.

Versuch 13.

(9,0 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

21. Oct. 1298 gr. Körpergewicht.
23. » 1318 gr.
24. » 1358 gr. 3 h. 12,2 mgr. = 9,0 mgr. pro Kilo.
25. » 1214 gr.
26. » 1192 gr.
2. Nov. 1226 gr.
23. » 1337 gr. Nicht weiter beobachtet.

Versuch 14.

(10,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 5—16 Stunden.)

6. Oct. 1590 gr. Körpergewicht. 3 h. 15,9 mgr. = 10,0 mgr. pro Kilo.
7. » 1392 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Erweiterung der Gefässe. Blutungen an der Magenschleimhaut Flüssiger Inhalt des Dickdarms. Blase leer.

Versuch 15.

(10,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 5—16 Stunden.)

21. Oct. 1273 gr. Körpergewicht.
23. » 1306 gr.
24. » 1302 gr. 3. h. 13,0 mgr. = 10,0 mgr. pro Kilo.
25. » 1204 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Blutungen an der Magenmucosa und Darmserosa

Die Resultate stellen wir in Tabelle II zusammen.

TABELLE II.

Versuchs-nummer	Körpergewicht der Thiere	As_2O_3 pro Kilo in mgr.	Tod nach
1	1324	6,5	—
2	1702	7,0	4 1/2 Tagen
3	1495	»	3 1/2 »
4	1103	»	—
5	1112	8,0	4 Tagen
6	1326	»	6 St.
7	970	»	10—21 St.
8	943	»	—
9	1332	»	—
10	1304	9,0	9—20 St.
11	1237	»	5 1/2 St.
12	1457	»	5 1/2 St.
13	1358	»	—
14	1590	10,0	5—16 St.
15	1302	»	5—16 St.

Wir ersehen zunächst aus dieser Tabelle, dass die Empfindlichkeit des Kaninchens gegen Arsenik individuell schwankt. Bei den Dosen zwischen 7,0 und 9,0 mgr. pro Kilo geht ein Theil der Thiere zu Grunde und bleibt der andere im Leben. Betrachten wir aber die Fälle, wo die Thiere tödtlichen Ausgang nahmen, so bemerken wir, dass die Lebens-

dauer mit der Zunahme der Dose durchschnittlich immer verkürzt.wird. Bei 7,0 mgr. leben die Thiere ohne Ausnahme wenigstens einige Tage und bei 9,0 mgr. sterben alle schon nach wenigen Stunden. Auch die Häufigkeit der Todesfälle ist der Grösse der Dose ziemlich proportional. Wir bemerken ferner, dass die Resultate von BROUARDEL innerhalb der Grenze dieser individuellen Schwankung sich befinden. (Vgl. **Tabelle I.** N° 4, 5 und 6.)

Was die Vergiftungssymptome und anatomischen Veränderungen betrifft, werden wir darauf am Schlusse dieses Capitels näher zurückkommen. Hier sei nur bemerkt, dass der Arsenik vom Unterhautgewebe aus sehr schnell resorbirt werden muss, da die charakteristischen Symptome, namentlich Diarrhöe, manchmal schon am Ende der ersten Stunde auftreten.

2. INJECTION IN VENA MARGINALIS.

Auch diese Vergiftungsweise wurde von BROUARDEL studirt. Seine Daten sind folgende :

TABELLE III.

Nummer der Thiere	Körpergewicht der Thiere	As_2O_3 pro Kilo in mgr.	Tod nach
11	3250	10,0	20 St.
12	2070	7,0	3 Tagen
13	3560	5,0	—
14	3950	6,0	—
15	1570	4,0	—

Es ergibt sich daraus, dass die minimale tödtliche Dosis nach ihm 7,0 mgr. pro Kilo ist.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN :

Versuch 16.

(4,0 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

14. Sept. 1675 gr. Körpergewicht. 12 h. 6,7 mgr. = 4,0 mgr. pro Kilo.
15. » 1575 gr.
16. » 1522 gr. Das kleinste Körpergewicht.
27. » 1631 gr. Das Thier verhält sich normal.

Versuch 17.

(4,5 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

14. Sept. 1662 gr. Körpergewicht. 12 h. 7,5 mgr. = 4,5 mgr. pro Kilo.
15. » 1573 gr.
16. » 1586 gr.
24. » 1430 gr. Das kleinste Körpergewicht.
2. Oct. 1496 gr.
9. » 1538 gr. normal.

Versuch 18.

(5,5 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

14. Sept. 1862 gr. Körpergewicht. 12 h. 10,3 mgr. = 5,5 mgr. pro Kilo.
15. » 1830 gr.
16. » 1728 gr. Das kleinste Körpergewicht.
23. » 1775 gr.
2. Oct. 1734 gr.
16. » 1814 gr. normal.

Versuch 19.

(6,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 5 1/2 Tagen.)

14. Sept. 1712 gr. Körpergewicht. 12 h. 10,3 mgr. = 6,0 mgr. pro Kilo.
15. » 1542 gr.
16. » 1460 gr.
18. » 1475 gr.
20. » 1236 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Dickdarm mit eingedickter Kothmasse. Harnblase mit eiweisshaltigem Harn gefüllt. Degeneration der Leber. Hyperämie der Nieren. Herz stark verfettet, bes. deutlich an Papillarmuskeln der linken Kammer.

Versuch 20.

(6,0 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

6. Nov. 1267 gr. Körpergewicht.
7. » 1288 gr.
8. » 1300 gr. 4 h. 7,8 mgr. = 6,0 mgr. pro Kilo.
9. » 1215 gr.
10. » 1075 gr.
25. » 1076 gr.
10. Dec. 980 gr. Das kleinste Körpergewicht.
19. » 1017 gr.
27. » 1078 gr. Nicht mehr beobachtet.

Versuch 21.

(6,5 mgr. pro Kilo. Tod nach 4 1/2 Tagen.)

15. Sept. 1462 gr. Körpergewicht.
17. » 1488 gr.
18. » 1460 gr. 4 h. 9,5 mgr. = 6,5 mgr. pro Kilo.
19. » 1342 gr.
20. » 1317 gr.
21. » 1215 gr.
23. » 1013 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Magen und Coecum auffallend klein. Degeneration der Leber, Nieren und des Herzens.

Versuch 22.

(6,5 mgr. pro Kilo. Tod nach 5 1/2 Tagen.)

3. Oct. 1339 gr. Körpergewicht. 3 h. 8,7 mgr. = 6,5 mgr. pro Kilo.
4. » 1210 gr.

5. Oct. 1145 gr.

7. » 1056 gr.

9. » 878 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund wie beim vorigen. Harnblase mit saurem, eiweisshaltigem Harn gefüllt.

Versuch 23.

(6,5 mgr. pro Kilo. Tod nach 19 Tagen.)

26. Sept. 1750 gr. Körpergewicht. 5 h. 11,3 mgr. = 6,5 mgr. pro Kilo.

27. » 1604 gr.

29. » 1488 gr.

7. Oct. 1303 gr.

14. » 1175 gr.

15. » 1056 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Organe im allgemeinen blass. Keine merkbare Veränderung, als nur sehr kleiner Magendarm.

Versuch 24.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 3 1/2 Tagen.)

15. Sept. 1490 gr. Körpergewicht.

17. » 1440 gr.

18. » 1458 gr. 4 h. 10,2 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.

19. » 1372 gr.

20. » 1348 gr.

21. » 1294 gr.

22. » 1165 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund wie beim Versuch 22.

Versuch 25.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 21 Stunden.)

23. Sept. 1287 gr. Körpergewicht. 11 h. 9,0 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.

24. » 1141 gr. 8 h. früh Tod.

Sectionsbefund : Dickdarm mit flüssigem Inhalt. Erweiterung der Mesenterialgefässe. Harnblase leer. Mucöse Blutungen des Magens. Leber und Nieren blutreich.

Versuch 26.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 5—16 Stunden.)

3. Oct. 1208 gr. Körpergewicht. 3 h. 8,5 mgr. = 7,0 pro Kilo.

4. » 960 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund wie beim letzten.

Versuch 27.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 1 1/2 Tagen.)

4. Oct. 1608 gr. Körpergewicht. 3 h. 11,2 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.

5. » 1304 gr.

6 » 1272 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund wie beim letzten.

Versuch 28.

(7,5 mgr. pro Kilo. Tod nach 1 1/2 Tagen.)

16. Sept. 1603 gr. Körpergewicht.
17. » 1628 gr.
18. » 1628 gr. 4 h. 12,2 mgr. = 7,5 mgr. pro Kilo.
19. » 1530 gr.
20. » 1470 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Darminhalt breiig. Organe blutreich. Nieren mit degenerirter Zone zwischen Mark- und Rindensubstanz.

Versuch 29.

(8,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 6 Stunden.)

22 Sept. 1588 gr. Körpergewicht. 12 h. 12,7 mgr. = 8,0 mgr. pro Kilo. Nachmittags starke Diarrhöe. 6 h. Tod.

Sectionsbefund : Alle Organe blutreich. Magenblutung fehlt.

TABELLE IV.

Versuchs-nummer	Körpergewicht der Thiere	As_2O_3 pro Kilo in mgr.	Tod nach
16	1675	4,0	—
17	1662	4,5	—
18	1862	5,5	—
19	1712	6,0	5 1/2 Tagen
20	1300	»	—
21	1460	6,5	4 1/2 Tagen
22	1339	»	5 1/2 »
23	1750	»	19 Tagen
24	1458	7,0	3 1/2 Tagen
25	1287	»	22 St.
26	1208	»	5—16 St.
27	1608	»	1 1/2 Tagen
28	1628	7,5	1 1/2 »
29	1588	8,0	6 St.

Aus dieser Tabelle kann man folgende Schlüsse ziehen :

1. Die Dosis von 6,0 mgr. pro Kilo Kaninchen bildet bei der Injection in V. marginalis die Grenze der tödtlichen und nicht tödtlichen Dosis. Alle Thiere überleben die kleinere Dosis und sterben an grösseren.

2. Der Tod folgt bei 6,5 mgr. nach wenigstens mehreren Tagen, bei 7,0 mgr. innerhalb einiger Tage und bei 8,0 mgr. schon nach wenigen Stunden.

3. Die minimale tödtliche Dosis ist hier deutlich niedriger und der Tod folgt rascher, als bei der subcutanen Injection.

4. Für die Resultate von Brouardel gilt hier auch, was ich oben bei der subcutanen Injection bemerkt habe (S. 76).

3. Injection in Vena mesenterica.

Zur Ausführung wurde die Bauchhöhle unter streng aseptischen Maassregeln an der Linea alba geöffnet, eine Dünndarmschlinge heraus-

gesucht und die Lösung in die Vena injicirt. Die Bauchwunde wurde doppelt zugenäht und mit Collodium überzogen. Der Verlauf war immer glatt und es trat kein Zeichen von Peritonitis auf, wie es auch bei der Section constatirt wurde.

Versuch 30.

(6,0 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

28. Oct. 1094 gr. Körpergewicht.
30. » 1114 gr.
31. » 1135 gr. 11 h. 6,8 mgr. = 6,0 mgr. pro Kilo.
1. Nov. 1028 gr.
2. » 997 gr.
3. » 960 gr. Das kleinste Körpergewicht.
4. » 1008 gr.
9. » 1205 gr.

Das Thier starb am 22. Nov. Bei der Section wurde die miliare Leber- und Peritoneumtuberculose constatirt.

Versuch 31.

(6,5 mgr. pro Kilo. Tod nach 18 Tagen.)

5. Nov. 1171 gr. Körpergewicht.
6. » 1138 gr.
7. » 1190 gr. 5 h. 7,7 mgr. = 6,5 mgr. pro Kilo.
8. » 1158 gr.
9. » 1123 gr.
15. » 1221 gr.
20. » 990 gr.
23. » 800 gr. Tod.

Sectionsbefund: Aeusserst kleiner Magen und Darm. Sonst keine nennenswerthe Veränderung.

Versuch 32.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 2 Tagen.)

19. Oct. 970 gr. Körpergewicht. 5 h. 6,8 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.
20. » 846 gr.
21 » 798 gr. Nachmittags Tod.

Sectionsbefund: Unterleibsorgane blutreich. Kleine mucöse Blutung des Magens. Dickdarminhalt breiig. Leberdegeneration undeutlich.

Versuch 33.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 8 Stunden.)

25. Oct. 1990 gr. Körpergewicht.
26. » 1974 gr.
27. » 1952 gr. 11 h. 13,3 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo. 7 h. Tod.

Sectionsbefund: Blutungen an Magen und Coecum. Alle Organe blutreich.

Versuch 34.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 21 Stunden.)

10. Nov. 1155 gr. Körpergewicht. 10 h. 8,1 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.
11. » 1032 gr. 9 h. Tod.
Sectionsbefund : Magenblutung.

TABELLE V.

Versuchs-nummer	Körpergewicht der Thiere	As_2O_3 pro Kilo in mgr.	Tod nach
30	1135	6,0	—
31	1190	6,5	18 Tagen
32	970	7,0	2 Tagen
33	1952	»	8 St.
34	1155	»	21 St.

Vergleichen wir die Daten dieser Tabelle mit denen der Tabelle IV, so finden wir die beiden fast identisch. Bei der Dose von 6,5 mgr. pro Kilo starb das Thier nach mehreren Tagen an der allgemeinen Schwäche; und bei der Dose von 7,0 mgr. erfolgte der Tod ebenso rasch wie bei jenem Falle. Der Einfluss der Leber auf die Vergiftung, welche wir in unserer Frage gestellt haben, scheint also jedenfalls kein bedeutender zu sein.

4. Injection in Arteria carotis.

Sie geschah mittelst einer ganz feinen Nadel, die, während der Blutstrom durch das Anspannen des Gefässes mittelst eines Fadens verhindert wurde, peripherisch hineingesteckt wurde. Nach beendeter Injection wurde der Faden losgelassen, um das Blut einige Minuten durchströmen zu lassen, und damit das Gift weiter zu beförderen. Die Thiere machten während der Injection gewöhnlich einige Bewegungen. Blutverlust neben dem Stich trat nie auf. Die Carotis wurde dann doppelt unterbunden und die Nadel herausgezogen. Zur Injection wurde gewöhnlich die rechte Carotis benutzt.

Versuch 35.

(3,0 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

3. Oct. 1360 gr. Körpergewicht. 4 h. 4,1 mgr. = 3,0 mgr. pro Kilo.
4. » 1258 gr.
5. » 1288 gr.
13. » 1234 gr.
27. » 1213 gr. normal. Nicht weiter beobachtet.

Versuch 36.

(6,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 3 1/2 Tagen.)

10. Oct. 1780 gr. Körpergewicht. 3 h. 10,7 mgr. = 6,0 mgr. pro Kilo. Zunächst keine Lähmung bemerkbar.

11. Oct. 1560 gr. Parese der Extremitäten, die mit der Zeit zunimmt. Am Abend liegt das Thier auf Seite.

12. » 1500 gr. Parese nimmt zu. Allmählig comatös. Erhöhte Reflexerregbarkeit. Stark verlangsamte Respiration.

13. » 1415 gr. Status idem.

14. » 1378 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Magen und Darm sehr wenig gefüllt. Blase mit eiweisshaltigem Harn. Dickdarm mit harter Kothmasse. Keine deutliche Verfettung der Organe.

Versuch 37.

(6,0 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

18. Oct. 1094 gr. Körpergewicht. 3 h. 6,6 mgr. = 6,0 mgr. pro Kilo.

19. » 985 gr.

20. » 1014 gr.

27. » 1114 gr. normal. Nicht weiter beobachtet.

Versuch 38.

(6,5 mgr. pro Kilo. Tod nach 2 1/2 Tagen.)

29. Oct. 1288 gr. Körpergewicht.

30. » 1279 gr. 11 h. 8,3 mgr. = 6,5 mgr. pro Kilo. Ganz unbedeutende Parese der vorderen Extremitäten, welche in kurzer Zeit vorüberging.

31. » 1182 gr.

1. Nov. 1153 gr.

2. » 1083 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Blutung an der Magenschleimhaut. Harn stark eiweisshaltig. Starke Nieren- und Leberverfettung. Herz ebenfalls. Lungen congestionös.

Versuch 39.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 3—14 Stunden.)

4. Oct. 1075 gr. Körpergewicht. 5 h. 7,5 mgr. = 7,0 pro Kilo in die linke Carotis injicirt. Die Injection in die rechte Carotis mislungen und das Gefäss unterbunden. Gleich nach der Injection leichte Parese der vorderen Körperhälfte.

5. » 895 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Flüssiger Dickdarminhalt. Blutungen an der Magenschleimhaut. Erweiterung der Mesenterialgefässe. Leichte Injection der Pia mater.

Versuch 40.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 15 Stunden.)

5. Oct. 1397 gr. Körpergewicht. 5 h. 9,7 mgr. = 7.0 mgr. pro Kilo in die linke Carotis. Die Injection in rechte ebenfalls mislungen

6. » 1240 gr. Früh 8 h. Tod.

Sectionsbefund wie beim letzten.

Versuch 41.

(8,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 3—14 Stunden.)

16. Oct. 1162 gr. Körpergewicht. 5 h. 9,3 mgr. (= 8,0 mgr. pro Kilo)

17. » 1030 gr Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund wie bei den beiden letzten.

TABELLE VI.

Versuchs-nummer	Körpergewicht der Thiere	As2O3 pro Kilo in mgr.	Tod nach
35	1360	3,0	—
36	1780	6,0	3 1/2 Tagen
37	1094	»	—
38	1279	6,5	2 1/2 Tagen
39	1075	7,0	3—14 St.
40	1397	»	15 St.
41	1162	8,0	3—14 St.

Die minimale tödtliche Dosis ist nach dieser Tabelle dieselbe wie bei der Injection in V. marginalis. Die Gabe von 6,0 mgr. pro Kilo bildet hier auch den Uebergang der nicht tödtlichen zur tödtlichen Dosis.

Bemerkenswerth ist, wie das angeführte Protocoll zeigt, dass ein Thier (Versuch 36) am nächtsten Tage der Vergiftung (mit einer Gabe von 6,0 mgr. pro Kilo) eine allgemeine Parese bekam, die bis zum Tode dauerte. Darauf werden wir noch in dem Abschnitte der intracerebralen Injection zurückkommen.

Bei den anderen Thieren waren die Symptome, abgesehen von der kurz dauernden, gleich nach der Entfesselung beobachteten leichten Parese, dieselben wie bei anderen Vergiftungsweisen. Auch die Sectionsbefunde, selbst des Gehirns, brachten nichts besonderes.

5. Injection in Arteria cruralis.

Die Injection wurde unterhalb des Poupart'schen Bandes und oberhalb der Verzweigungsstelle der A. profunda femoris vorgenommen. Nach der Injection wurde das Gefäss sogleich doppelt unterbunden, denn das Gefäss war zu klein, um nachträglich das Blut durchzuleiten, wie es bei der Carotisinjection geschah.

Versuch 42.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 31 Tagen.)

21. Oct. 1287 gr. Körpergewicht.
23. » 1283 gr.
24. » 1306 gr. 5 h. 9,1 mgr. = 7,0 mgr. pro kilo in A. crur. sin. Keine Lähmung bemerkbar.
25. » 1190 gr. Diarrhöe. Deutliche Parese des linken Schenkels.
26. » 1246 gr. Lähmung nimmt zu.
28. » 1302 gr.
1. Nov. 1143 gr. Gangräne des linken Schenkels.
8. » 1086 gr.
15. » 872 gr. Linke hintere Extremität bis auf Kniegelenk abgefallen.

22. Nov. 818 gr.

24. » 763 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Linke hintere Extremität nur mit Oberschenkel. Die Wunde bis auf eine kleine oberflächliche eiternde Fistel zugeheilt. Magendarm sehr klein. Harn mit Spur von Eiweiss. Leber, Nieren, Herz und Lungen macroskopisch normal.

Versuch 43.

(7,5 mgr. pro Kilo. Tod nach 5 1/2 Tagen.)

4. Nov. 1080 gr. Körpergewicht.

6. » 1112 gr.

7. » 1085 gr. 12 h. 8,1 mgr. = 7,5 mgr. pro Kilo in A. crur. sin.

8. » 1002 gr. Deutliche Lähmung des linken Beins. Diarrhöe.

9. » 937 gr.

11. » 866 gr.

13. » 715 gr. Todt gefunden.

Sectionsbefund : Dickdarm mit flüssigem Inhalt. Harnblase leer. Leichte Degeneration der Leber, der Nieren und des Herzens.

Versuch 44.

(8,0 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

27. Oct. 1230 gr. Körpergewicht.

29. » 1195 gr.

30. » 1187 gr. 12 h. 9,5 mgr. = 8,0 mgr. pro Kilo in linke cruralis. Leichte Lähmung des linken Beins nach der Injection.

31. » 1056 gr. Lähmung zugenommen.

2. Nov. 1105 gr.

9. » 983 gr. Gangräne.

23. » 915 gr.

7. Dec. 915 gr.

19. » 996 gr. Unterschenkel abgefallen und Wunde vollständig zugeheilt. Das Thier sonst gesund.

Versuch 45.

(8,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 4 1/2 Tagen.)

6. Nov. 1086 gr. Körpergewicht.

7. » 1095 gr.

8. » 1148 gr. 4 h. 9,2 mgr. = 8,0 mgr. pro Kilo in linke A. crur. Gleich nach der Injection Lähmung des Beines.

9. » 1100 gr.

11. » 1024 gr.

12. » 992 gr.

13. » 920 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Linke Schenkelhaut gangränos. Dickdarm mit diarrhöischem Inhalt. Organveränderung undeutlich.

Versuch 46.

(8,5 mgr. pro Kilo. Tod nach 25 Stunden.)

5. Nov. 1195 gr. Körpergewicht.
6. » 1224 gr.
7. » 1164 gr. 5 h. 9,8 mgr. = 8,5 mgr. pro Kilo. Lähmung.
8. » 1140 gr. Comatös. 6 h. Tod.

Sectionsbefund : Musculatur des linken Schenkels roth. Leichte Hyperämie der Organe. Keine Magenblutung.

TABELLE VII.

Versuchs-nummer	Körpergewicht der Thiere	As_2O_3 pro Kilo in mgr.	Tod nach
42	1306	7,0	31 Tagen
43	1085	7,5	5 1/2 Tagen
44	1187	8,0	—
45	1148	8,0	4 1/2 Tagen
46	1164	8,5	25 St.

Wir sehen aus diesen Daten, dass die Thiere bei der intracruralen Injection eine höhere Dosis Arsenik vertragen, als bei den drei anderen Methoden. Ein Thier hat 31 Tage lang nach der Gabe von 7,0 mgr. pro Kilo gelebt und das andere sogar die Vergiftung mit 8,0 mgr. pro Kilo überlebt. Andererseits aber bemerken wir eine starke Veränderung an der Extremität, wo das Gift injicirt wurde. Schon bei der Injection sieht man Zittern der Zehen und fibrilläre Zuckungen der Unterschenkelmuskulatur auftreten. Gleich oder einige Stunden nach der Injection stellt sich Lähmung des betreffenden Gliedes ein, die immer zunimmt und nie verschwindet. Nach etwa einer Woche fängt die Haut daselbst an, gangränös zu werden. Die Muskulatur nimmt immer an Umfang ab und fällt allmählig der Gangräne anheim. Schliesslich kommt der Unterschenkelknochen zum Vorschein und etwa 3 Wochen nach der Injection löst sich der ganze Unterschenkel ab. Falls das Thier noch weiter lebt, heilt die Wunde vollständig, sieht das Thier munter aus und nimmt das Körpergewicht allmählich zu (Versuch 44).

Wie kann man nun diese locale Erscheinung erklären? Sie ist nicht die Folge der einfachen Unterbindung der A. cruralis, sondern muss auf eine locale Wirkung des Arseniks zurückgeführt werden.

Es wird allgemein angenommen, dass der Arsenik mit dem Eiweiss keine Verbindung bildet, er ist jedoch als ein zwar langsam aber sehr stark wirkendes Aetzmittel bekannt. Wie diese letzte Wirkung zu Stande kommt, findet bis jetzt keine festgestellte Erklärung. Sehr beachtenswerth ist aber die Theorie von BINZ (1), die auf eine Sauerstoffübertragende

(1) BINZ : Vorlesungen über Pharmakologie. 2. Aufl., 1891, S. 413.

Eigenschaft des Arseniks beruht. Die locale Erscheinung bei der intracruralen Injection kann also auch als eine Arsenikwirkung auf das lebende Protoplasma aufgefasst werden. Es fragt sich nun, warum tritt bei der Injection in A. carotis keine locale Erscheinung auf? Der Grund dazu ist vielleicht in einer stärkeren Anastomose der Hirngefässe zu suchen. Selbst in solchen Fällen, wo die beiden Carotis unterbunden wurden (Versuch 39 und 40), wurde keine locale Wirkung bemerkt. Die A. vertebralis muss hier die Rolle spielen, das Gift wegzuspülen, bevor es im Carotisgebiet absorbirt wird und zur localen Wirkung gelangt. Das Versuchsresultat von FREDERICQ (1), welches auf eine mächtige Anastomose der Kopfgefässe hinweist, macht diese Annahme sehr wahrscheinlich. Dagegen muss bei den Extremitäten der Collateralkreislauf erst langsam, durch kleine Hautgefässe, hergestellt werden, sodass das Gift längere Zeit nach der Injection dort verweilen muss. Es muss natürlich vorausgesetzt werden, dass die locale Wirkung von der Concentration des Giftes abhängt, wie es bei allen local wirkenden Mitteln der Fall ist.

Man könnte also vielleicht sagen, dass die Gangräne der hinteren Extremität durch den Mangel derjenigen Momente entstanden sei, die das Gift genügend schnell wegspülen oder verdünnen.

Die schwächere allgemeine Wirkung findet dadurch ihre Erklärung, dass ein Theil des Giftes an Ort und Stelle zurückgehalten wird und nur der andere Theil in den allgemeinen Kreislauf kommt.

Als Analogon dieser localen Wirkung des Arsens, ist diejenige bei der intracerebralen Injection, worzu wir jetzt übergehen, zu nennen.

6. INTRACEREBRALE INJECTION.

BESREDKA sagt in seiner oben schon mehrmals citirten Abhandlung über Arsenik (S. 221) : « que le lapin inoculé dans le cerveau meurt de la dose 100 fois inférieure à celle qui tue en injection sous la peau », und « que des phénomènes d'intoxication (diarrhée, dégénérescence graisseuse des organes et autres) sont exactement les mêmes dans les deux cas ».

Da muss man sich zuerst fragen : Wo und in welchem Quantum in Hirnsubstanz applicirt verträgt das Thier eine sonst unschädliche Lösung, z. B. physiologische Kochsalzlösung, ohne jede Erscheinung? In BESREDKA's Beschreibung findet man keine Angabe, wo das Gift injicirt

(1) FREDERICQ : *Verschluss der 4 Kopfschlagadern beim Kaninchen, etc.* Centralblatt für Physiologie, Bd. VIII, S. 625, 1894.

wurde, ebenso wenig in der Arbeit von ROUX und BORREL(1), die zuerst diese Injectionsmethode angewandt haben.

BRUNO(2) hat gefunden, dass 0,25—0,5 c.c. einer 0,9 % iger oder 4 % iger NaCl-Lösung ohne jede Wirkung bleiben, wenn sie von der im vorderen rechten Winkel zwischen Sutura coronalis und Sutura sagittalis am Kaninchen gemachten Trepanationsöffnung mit einer vorn rechtwinklig abgebogenen Canüle in einer Tiefe von 3—4 mm. injicirt werden.

Diese Stelle habe ich auch bei meiner Untersuchung gewählt nur mit einem Unterschiede, dass ich immer die linke Seite benutzte. Nachdem Dura mater durch Trepanation blosgelegt war, wurde die Lösung mittelst einer geraden dünnen Canüle etwa 4 mm. tief, vorn und etwas nach unten eingespritzt. Ich konnte auch constatiren, dass die da injicirte physiologische Kochsalzlösung ohne Wirkung bleibt. Bei 2 Kaninchen ist die Injection von 0,2 c.c. dieser Lösung ohne irgend ein Symptom verlaufen. Bei einem wurde nur eine unbedeutende Gewichtsabnahme (80 gr. in 3 Tagen) constatirt.

In den folgenden Versuchen wurde eine Arseniklösung der Concentration von 1 pro Mille angewandt. Nur beim Versuch 57 wurde ausnahmsweise 1 % ige Lösung injicirt. Die grösste injicirte Flüssigkeitsmenge betrug 0,2 c.c.

Versuch 47.

(0,034 mgr. pro Kilo. Tod nach 2 1/2 Tagen.)

1. Dec. 1360 gr. Körpergewicht.
4. » 1388 gr.
5. » 1404 gr.
6. » 1480 gr. 4 h. 0,05 c.c. = 0,034 mgr. pro Kilo. Keine Erscheinung.
7. » 1294 gr. Keine Erscheinung. Das Thier frisst nicht.
8. » 1329 gr. Lähmung der Nackenmuskeln. Schnauze am Boden.
9. » Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Dickdarm mit eingedickter Kothmasse. Blase mit saurem, leicht eiweisshaltigem Harn gefüllt. Alle Organe normal. Kleine, vereinzelte Blutungen an Hirnventrikel.

Versuch 48.

(0,038 mgr. pro Kilo. Tod nach 16 Stunden.)

11. Dec. 1304 gr. Körpergewicht. 4 h. 0,05 c.c. = 0,038 mgr. pro Kilo. bis 7 h. keine Erscheinung.
12. » 1140 gr. Früh 8 h. Tod.

Sectionsbefund : Wie beim letzten Versuche.

---

(1) ROUX u. BORREL : *Tétanos cérébral et immunité contre le tétanos.* Annales de l'Institut Pasteur, 1898, No IV.

(2) BRUNO : *Ueber die Injection von Giften ins Gehirn.* Deutsche med. Wochenschrift, 1899, No 23.

Versuch 49.

(0,041 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

11. Dec. 1207 gr. Körpergewicht. 4 h. 0,05 c.c. = 0,041 mgr. pro Kilo.
12. » 1144 gr. Keine Erscheinung.
13. » 1100 gr.
14. » 1108 gr.
15. » 1125 gr.
19. » 1166 gr.
27. » 1207 gr.
2. Jan. 1336 gr. Nicht mehr beobachtet.

Versuch 50.

(0,077 mgr. pro Kilo. Tod nach 17 Stunden.)

1. Dec. 1144 gr. Körpergewicht.
3. » 1200 gr.
4. » 1208 gr.
5. » 1290 gr. 5 h. 0,1 c.c. = 0,077 mgr. pro Kilo. 5 h. 30′ Seitenlage. Tiefe, langsame Athmung. 6 h. 30′ Darmentleerung.
6. » 1223 gr. 10 h. Tod.

Sectionsbefund: Einige kleine Petechien an Magenschleimhaut. Hirn normal; beide Hemisphäre gleich aussehend.

Versuch 51.

(0,077 mgr. pro Kilo. Tod nach 3 1/2 Tagen.)

7. Dec. 1290 gr. Körpergewicht. 11 h. 25′ 0,1 c.c. = 0,077 mgr. pro Kilo. 11 h. 45′ Nackenlähmung.
8. » 1208 gr. Stat. idem.
9. » 1192 gr. Seitenlage.
10. » 1104 gr.
11. » 1024 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund: Dickdarm mit dicker Kothmasse. Magen klein, keine Petechien. Leber und Niere normal. Herz ebenfalls. Lungen mit einigen Ecchymosen. Pia mater injicirt. 8,5 gr. Hirn auf As untersucht, gab ein Spiegel, welches auf ca 0,01 mgr. As geschätzt wurde.

Versuch 52.

(0,102 mgr. pro Kilo. Tod nach 1/2 Tage.)

8. Dec. 1225 gr. Körpergewicht. 3 h. 30′ 0,125 c.c. = 0,102 mgr. pro Kilo. 3 h. 40′ Seitenlage. 4 h. 30′ Darmentleerung.
9. » 990 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund: Dickdarm mit weichem Inhalt. Keine Magenblutung. Kleine Petechien an Hirnventrikel. Organe normal.

Versuch 53.

(0,104 mgr. pro Kilo. Tod nach 1/2 Tage.)

8. Dec. 1203 gr. Körpergewicht. 3 h. 40′ 0,125 c.c. = 0,104 mgr. pro Kilo. 4 h. Seitenlage.

9. Dec. 1153 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Dickdarm mit hartem Inhalt. Kleine Magenblutungen. Hirn mit Petechien in Ventrikeln.

Chemische Untersuchung : Magenschleimhaut nicht ausgespült gibt eine Arsenmenge von weniger als 0,01 mgr.

Versuch 54.

(0,124 mgr. pro Kilo. Tod nach 27 Stunden.)

2. Dec. 1076 gr. Körpergewicht.
4. » 1163 gr.
5. » 1212 gr. 10 h. 35′ 0,15 c.c. = 0,124 mgr. pro Kilo. Gleich nach dem Losbinden Seitenlage. Athmung tief und sehr langsam. 12 h. Stat. idem. Darmentleerung.
6. » 1035 gr. Tod zwischen 1 und 3 Uhr Nachmittags.

Sectionsbefund : Blase mit saurem eiweisshaltigem Harn. Dickdarm mit eingedicktem Inhalt. Leber, Nieren und Herz normal. Linke Seitenventrikel mit ziemlich vielen Petechien.

Versuch 55.

(0,134 mgr. pro Kilo. Tod nach 4 Stunden.)

7. Dec. 1120 gr. Körpergewicht. 11 h. 10′ 0,15 c.c. = 0,134 mgr. pro Kilo. 11 h. 25 Seitenlage. Tod zwischen 3 h. 30′—4 h. 30′.

Sectionsbefund : Spärliche Magenblutung. Pia injicirt. Hirnventrikel mit Petechien.

Versuch 56.

(0,156 mgr. pro Kilo. Tod nach 5 1/2 Stunden.)

30. Nov. 1280 gr. Körpergewicht. 11 h. 30′ 0,2 c.c. = 0,156 mgr. pro Kilo. 5 h. Tod.

Sectionsbefund : Die Injectionsstelle in Hirnsubstanz war als eine Wunde bemerkbar.

Chemische Untersuchung : In Hirnbasis, wo das Gift nicht direct injicirt wurde, wurde ca 0,01 mgr. As gefunden.

Versuch 57.

(1,197 mgr. pro Kilo. Tod nach 35 Minuten.)

20 Oct. 1462 gr. Körpergewicht. 6 h. 10′ 0,17 c.c. von 1 %-Lösung d. h. 1,197 mgr. pro Kilo. 6 h. 20′ Krämpfe. Parese mit Convulsion. 6 h. 45′ Tod unter ganz leichten Krämpfen.

Sectionsbefund : Haemorrhagien der Basalganglien der betreffenden Seite.

TABELLE VIII.

Versuchsnummer	Körpergewicht der Thiere	As_2O_3 pro Kilo in mgr.	Tod nach
47	1480	0,034	2 1/2 T.
48	1304	0,038	16 St.
49	1207	0,041	—
50	1290	0,077	17 St.
51	1290	0,077	3 1/2 T.
52	1225	0,102	1/2 T.
53	1203	0,104	1/2 T.
54	1212	0,124	27 St.
55	1120	0,134	4 St.
56	1280	0,156	5 1/2 St.
57	1462	1,197	35 Min.

Sowohl die tödtliche Dosis als auch die Vergiftungssymptome weichen hier sehr deutlich von denjenigen der anderen Applicationsweisen ab. Die minimale tödtliche Dosis ist mindestens 200 mal so niedrig als bei der subcutanen Injection. Ausgenommen ein einziger Fall, wo das Thier 0,041 mgr. pro Kilo Arsenik überlebte, gingen alle Versuchsthiere zu Grunde. Selbst bei der Dosis von 0,034 mgr. pro Kilo lebte das Thier nicht länger als 2 1/2 Tage. Die Dosis von 0,13—0,16 mgr. pro Kilo tödtete das Thier schon in wenigen Stunden und von etwas mehr als 1 mgr. pro Kilo sogar innerhalb einer Stunde.

Die Versuchsthiere bekamen nach der Injection meistens Nackenlähmung, welche allmählig in allgemeine Parese überging, und sie nahmen alsdann die Seitenlage an. Bei grösseren Dosen kam die Erscheinung so rasch, dass das Thier gleich nach dem Losbinden auf die Seite fiel. Bei einem Falle, wo eine noch grössere Dosis (1,197 mgr. pro Kilo) in mehr concentrirter Lösung (1 %) gegeben wurde, kamen noch Krämpfe hinzu. Die Parese dauerte immer bis zum Tode, die Thiere wurden comatös und athmeten tief und sehr langsam. Die Reflexerregbarkeit war dabei anscheinend etwas gesteigert.

Hier wurde nie Diarrhöe beobachtet, welche ein so typisches Symptom bei den anderen Applicationsweisen bildet. Wie man aus den oben angegebenen Protocollen ersehen kann, entleerten einige Thiere während der Vergiftung den Darminhalt. Aber die Entleerung war nie wirklich diarrhöisch und scheint die Folge der Dyspnöe zu sein, die bekanntlich eine erhöhte Peristaltik verursacht. Auch bei der Section wurde der Dickdarminhalt immer in gewöhnlicher Consistenz gefunden.

Was noch die Sectionsbefunde anbetrifft, so fanden wir oft Petechien in Hirnventrikeln, sauren, leicht eiweisshaltigen Harn, der wahrscheinlich von dem langdauernden agonischen Zustande herrührt, und selten wenige kleine Blutungen an der Magenschleimhaut. Die Mesenterialgefässe waren meist nur leicht dilatirt. Die Organe wie Leber, Nieren und Herz wurden nie in deutlicher Degeneration gefunden.

Kurz die Erscheinungen und Sectionsbefunde, die ich bei der intracerebralen Injection gesehen habe, weichen im ganzen von der Angabe von Besredka ab und sind kein Bild der Arsenikvergiftung in dem gewöhnlichen Sinne. Sie müssen vielmehr als eine locale Wirkung bezeichnet werden, welche der Arsenik auf die so empfindliche Hirnsubstanz auch in einer so kleinen Dosis ausübt. Bei der Injection in die A. cruralis hat die locale Arsenikwirkung die Gangräne des Unterschenkels zur Folge gehabt und hier eine Lähmung des Gehirns, speciell eine directe Wirkung des Arseniks auf die Zellensubstanz der Basalganglien.

Ich möchte hier noch einmal bemerken, dass diese locale Wirkung nur dann hervortritt, wenn das Gift nicht sofort durch das Blut weggespült oder verdünnt wird. Dementsprechend habe ich sie nicht bei der Injection in A. carotis gesehen und hat BRUNO ebenfalls beim Morphin constatirt, dass eine hohe Dosis (0,04) desselben in die Carotis gehirnwärts gut vertragen wird, während in Hirnsubstanz injicirt die Dosen zwischen 0,001—0,006 gr. stürmische Symptome hervorrufen. Eine Ausnahme wurde nur bei einem Versuche (N° 36) gesehen, wobei die Injection in A. carotis fast dieselben Symptome wie nach der intracerebralen Injection geliefert hat.

BRUNO, der die Wirkung der verschiedenen Körper bei der intracerebralen Injection studirte, ist auch zu dem Schluss gekommen, dass alle Wirkungen dabei streng als locale Giftwirkungen zu betrachten sind. Er untersuchte ferner, wohin das Gift bei dieser Injection eigentlich gelangt. Er injicirte Ferrocyankalium ins Gehirn und bei der Section träufelte er das Eisenchlorid auf das in Serienschnitte zerlegte Gehirn, sodass es wo die injicirte Lösung hingelangte blau gefärbt wurde. Er fand dabei folgendes : « Punktförmige Blaufärbung an der Stichstelle; die Gehirnoberflächen waren sonst ungefärbt. In der abgezogenen Pia mater fand sich starke Blaufärbung. Die Flüssigkeit an der Schädelbasis und überall, wo freie Flüssigkeit angesammelt war, färbte sich intensiv blau. Auf den Durchschnitten war die Auskleidung sämmtlicher Hirnhöhlen, sowohl der Seitenventrikel, des dritten Ventrikels, des Aquaeductus Sylvii und vierten Ventrikels intensiv berlinerblau gefärbt. Also Blaufärbung in allen von Flüssigkeit umspülten Hirnhöhlen, während die Hirnsubstanz gänzlich ungefärbt blieb ». Bei den Versuchen mit Methylenblau fand er auch dasselbe Resultat und schliesst daraus, dass das ins Hirn injicirte Gift direct und unmittelbar anliegende und benachbarte Centren zu reizen vermag.

Meine chemischen Untersuchungen weisen darauf hin, dass der Arsenik sich ziemlich rasch von Ort und Stelle weiter verbreitet. In der gesammten Hirnsubstanz eines Kaninchens, welches 9—21 Stunden nach der Gabe von 0,1 mgr. starb, wurde nur eine kleine Menge Arsen (ca 0,01 mgr.) gefunden (Versuch 51). Bei einem anderen Kaninchen (Gabe von 0,2 mgr.; Tod nach 5 1/2 Stunden) wurde in Hirnbasis, wo also kein Arsenik direct applicirt wurde, doch eine Menge Arsen (ca 0,01 mgr.) nachgewiesen. Die Resultate stehen also mit dem BRUNO'schen ziemlich im Einklang.

Was noch als allgemeine Wirkung bei dieser Injection zu betrachten ist, sind eine leichte Dilatation der Mesenterialgefässe und kleine Blutungen der Magenschleimhaut, die auch nicht constant beobachtet wurden.

Sind sie auch von rein centraler Natur? Die starken Symptome und anatomischen Veränderungen des Verdauungstractus bei der gewöhnlichen Arsenikvergiftung werden wenigstens theilweise als eine directe Arsenikwirkung auf Capillaren angenommen(1). Ob hier eine so kleine Arsengabe auch eine solche directe Wirkung ausüben kann, kann ich noch nicht mit Bestimmtheit sagen. Nur als Thatsache wird hier bemerkt, dass die Magenwand eines Kaninchens (Versuch 53) ganz leichten aber deutlichen Arsenspiegel gab (weniger als 0,01 mgr.).

Ich stelle zur besseren Uebersicht die bisher gewonnenen Resultate in Tabelle IX zusammen. Die intracerebrale Injection, welche in allen Beziehungen sich ganz anders verhält, hat schon nähere Besprechung gefunden und wird hier nicht berücksichtigt.

TABELLE IX.

As_2O_3 pro Kilo in mgr.	Subcutan	V. marginalis	V. mesenterica	A. carotis	A. cruralis
3,0				—	
4,0		—			
4,5		—			
5,5		—			
6,0		+ 5 1/2 T.	—	+ 3 1/2 T.	
»		—		—	
6,5	—	+ 4 1/2 T.	+ 16 T.	+ 2 1/2 T.	
»		+ 5 1/2 T.			
»		+ 19 T.			
7,0	+ 4 1/2 T.	+ 3 1/2 T.	+ 2 T.	+ 3—14 St.	+ 31 T.
»	+ 3 1/2 T.	+ 22 St.	+ 8 St.	+ 15 St.	
»	—	+ 5—16 St.	+ 21 St.		
»		+ 1 1/2 T.			
7,5		+ 1 1/2 T.			+ 5 1/2 St.
8,0	+ 4 T.	+ 6 St.		+ 3—14 St.	—
»	+ 6 St.				+ 4 1/2 T.
»	+ 10—12 St.				
»	—				
»	—				
8,5					+ 25 St.
9,0	+ 9—20 St.				
»	+ 5 1/2 T.				
»	+ 5 1/2 T.				
»	—				
10,0	+ 5—16 St.				
»	+ 5—16 St.				

(1) Vgl. SCHMIEDEBERG : *Grundriss der Arzneimittellehre*. 3 Aufl., Leipzig, 1895, S. 316. Auch in BINZ : *Vorlesung über Pharmacologie*. 2. Aufl., Berlin, 1891, S. 424, findet sich die Notiz : « Solche Zustände (fettige Entartung der Capillaren, der Epithelien und der Drüsen, folliculäre Geschwürbildung, Substanzverluste, Pseudomembranbildung) sind sonstwo noch niemals hervorgegangen aus einer einfachen Lähmung der Gefässe innerhalb weniger Stunden ».

Die Ergebnisse sind folgende :

1. Die Arsenikinjection in A. carotis und in beide Venen wirkt stärker als die Injection in Unterhautzellgewebe und in A. cruralis.

2. Unter den ersteren scheint die Carotisinjection in Bezug auf die Lebensdauer der Thiere am stärksten zu wirken.

3. Die minimale tödtliche Dosis schwankt in ziemlich weiten Grenzen, besonders bei der subcutanen Injection.

Bevor ich zu der weiteren Aufgabe übergehe, gebe ich noch eine kurze Skizze der Symptome und Sectionsbefunde bei der Arsenikvergiftung im allgemeinen. Die Vergiftung wird nach dem Verlauf in 2 Gruppen getheilt, nämlich die acute und die chronische.

Als Hauptsymptome der acuten Vergiftung ist Diarrhöe zu nennen, welche BROUARDEL merkwürdigerweise bei der acuten Vergiftung vermisste. Die Thiere zeigen starken Kraftverfall, fressen nicht, nehmen oft Seitenlage an und fallen schliesslich in comatösen Zustand mit tiefer langsamer Athmung, worauf der Tod folgt.

Bei der Section werden gewöhnlich starke Erweiterung der Mesenterialgefässe, Blutungen der Magendarmwand gesehen. Leber, Nieren und Lungen sehr blutreich. Die ersteren meist im Zustande der acuten Degeneration, wenn der Tod schon nach wenigen Stunden folgt. Harnblase meist leer, Dickdarminhalt breiig. Hauthyperämie wird auch nicht selten beobachtet.

Die Symptome der chronischen Vergiftung bestehen in Gewichtsverlust, verminderter Nahrungsaufnahme und starker Schwäche. Wenn das Thier die Vergiftung überlebt, so wird es allmählig gefrässig und erreicht das Körpergewicht sehr langsam die frühere Höhe wieder.

Der Magen und Blinddarm der Thiere, die mehrere Tage nach der Vergiftung starben, sind immer enorm klein. Leber stark degenerirt und zeigt manchmal ein marmorirtes Aussehen, der Configuration der Acini entsprechend. Nieren zeigen meist in der Grenze der Mark- und Rindensubstanz eine deutliche trübe Schicht, manchmal aber eine gleichmässige Trübung. Harn wird immer sauer und deutlich eiweisshaltig gefunden. Lungen sind höchstens leicht injicirt. Herz wird öfters an der Oberfläche der linken Kammer und an Papillarmuskeln mit weissen Strichen von total degenerirten Muskelfasern versehen gefunden. Der Dickdarminhalt ist meist in normaler Consistenz. Auch hier wird Hautgefässerweiterung beobachtet.

II. — Wie lange bleibt der Arsenik im Blute nach intravenöser Injection?

Diese Frage wurde auf dreierlei Weise untersucht, nämlich :

1. Directer Nachweis des Arsens im Blute.

2. Blutentziehung der vergifteten Thiere und darauffolgende Transfusion von frischem normalem Blut. Wenn das Blut im Momente der Blutentziehung noch viel Arsenik enthalten würde, so muss die Vergiftungserscheinung durch diese Operation erleichtert oder eventuell das Thier gerettet werden.

3. Transfusion des Blutes von einem vergifteten Kaninchen in ein normales. Dieser Versuch muss auch zeigen, ob das Blut des ersten Kaninchens im Momente der Transfusion noch so viel Arsenik enthält, dass das zweite dadurch vergiftet werden kann, oder nicht.

Die beiden ersteren Untersuchungen können in demselben Versuche gemacht werden, denn das entzogene Blut der vergifteten Thiere kann als Material für die chemische Untersuchung dienen.

ERSTE VERSUCHSREIHE.

Die Methodik der Blutentziehung und der Transfusion wird in den am Anfang dieser Mittheilung angeführten Arbeiten angegeben und ich gehe hier darauf nicht näher ein(1).

Als Versuchsthiere, d. h. solche Thiere, denen das Gift intravenös gegeben, Blut entzogen und dann transfusirt wurde, dienten immer kleine Kaninchen unter 2 Kilo. Die blutgebenden Kaninchen waren dagegen immer gross, damit genug Blut besorgt werden konnte.

Dass diese Operation allein den Versuchskaninchen keinen besonderen Schaden beibringt, wurde durch unzählige Versuche solcher Art genügend constatirt. Es kommen manchmal solche Fälle vor, wo das Körpergewicht des Versuchsthieres vor und nach der Operation verschieden ist, d. h. die Thiere bekommen entweder mehr oder weniger Blut durch Transfusion, als sie durch Entziehung verloren haben. Diese verhältnissmässig kleine Schwankung der Blutmenge bleibt erfahrungsgemäss auch ohne Einfluss. Auch von HEYMANS und RONSSE (2) wurde diese Thatsache beim Tetanusgift genügend constatirt.

---

(1) Die sehr einfache und einwandsfreie Methode, die für den Zweck im hiesigen Laboratorium immer mit gutem Erfolg angewandt wird, findet in der DECROLY'schen Arbeit (loc. cit., S. 62) nähere Beschreibung.

(2) HEYMANS und RONSSE : *Einfluss der Anämie und der Plethora auf die Wirkung des Tetanusgiftes*. Archiv f. Anat. u. Physiol. Phys. Abth., 1899. Supplem.-Bd., S. 281.

Die Versuchskaninchen wurden mit verschiedenen Dosen von Arsenik von V. marginalis des Ohres aus vergiftet und das Blut wurde nach gewissem Zeitraum von A. carotis entzogen. Die Transfusion geschah gleich nach der beendeten Blutentziehung in V. jugularis. Bei manchen wurde diese Operation 2—3 mal wiederholt und in einem Falle wurde vor der Transfusion die Kochsalzlösunginfusion vorgenommen, um das vergiftete Blut möglichst vollständig zu entfernen.

Das Körpergewicht der beiden Kaninchen wurde vor und nach der Operation bestimmt, woraus man die Menge des transfusirten Blutes berechnen kann. Das gesammte entzogene Blut wurde der chemischen Untersuchung unterworfen.

Versuch 58.

(Gabe 5,0 mgr. pro Kilo. Blutentziehung nach 2 Minuten. Ueberleben.)

14. Sept. Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection 1752 gr.
» » » nach der Transfusion 1775 gr.
» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion 2300 gr.
» » » » nach » » 2235 gr.

5 h. 42′ Injection von 8,7 mgr. = 5,0 mgr. pro Kilo.
5 h. 45′—5 h. 46′ Entziehung von 30 c.c. Blut.
5 h. 46′—5 h. 49′ Transfusion.

15. Sept. Gewicht des Versuchskaninchens 1661 gr. Leichte Diarrhöe. Frisst etwas.
16. » 1573 gr.
17. » 1483 gr.
1. Oct. 1474 gr.
15. » 1491 gr.
27. » 1551 hr.

Nicht weiter beobachtet.

Chem. Unters. : Sehr wenig Arsen in den 30 c.c. Blut.

Versuch 59.

(Gabe 6,0 mgr. pro Kilo. Blutentziehung nach 3 Minuten. Ueberleben.)

15. Sept. Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection 1692 gr.
» » » nach der Transfusion 1730 gr.
» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion 2463 gr.
» » » » nach » » 2390 gr.

6 h. 15′ Injection von 10,0 mgr. = 6,0 mgr. pro Kilo.
6 h. 16′—6 h. 18′ Blutentziehung. Blutmenge 30 c.c.
6 h. 18′—6 h. 20′ Transfusion.

16. Sept. Gewicht des Versuchskaninchens 1662 gr.
17. » 1590 gr.
1. Oct. 1527 gr.
15. » 1720 gr.
27. » 1776 gr.

Chem. Unters. : 30 c.c. Blut liefert ca 0,01 mgr. Arsen.

Versuch 60.

(6,5 mgr. pro Kilo. I. Blutentziehung nach 2 Minuten. Tod nach 25 St.)

26. Sept. Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection 1941 gr
» » » nach der Transfusion 1926 gr.
» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion 2750 gr.
» » » » nach » » 2702 gr.

4 h. 20′	Injection von 12,6 mgr. = 6,5 mgr. pro Kilo.
4 h. 22′—4 h. 22′ 30″	I. Blutentziehung. Blutmenge 35 c.c.
4 h. 22′ 30″—4 h. 23′	I. Transfusion.
4 h. 23′ 10″—4 h. 23′ 30″	II. Blutentziehung. Blutmenge 15 c.c.
4 h. 23′ 30″—4 h. 24′	II. Transfusion.

27. Sept. Gewicht des Versuchskaninchens 1687 gr. 5 h. Tod.
Sectionsbefund : Magenblutung. Breiiger Dickdarminhalt. Hyperämie der Organe.
Chem. Unters. : 50 c.c. Blut liefert sehr wenig Arsen.

Versuch 61.

(6,5 mgr. pro Kilo. I. Blutentziehung nach 2 Min. Tod nach 2 1/2 Tagen.)

29. Sept. Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection 1679 gr.
» » » nach der Transfusion 1659 gr
» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion 2738 gr.
» » » » nach » » 2685 gr

5 h. 42′	Injection von 10,9 mgr. = 6,5 mgr. pro Kilo.
5 h. 44′—5 h. 44′ 35″	I. Blutentziehung. Blutmenge 30 c.c.
5 h. 44′ 25″—5 h. 45′	I. Transfusion.
5 h. 45′ 10″—5 h. 45′ 40″	II. Blutentziehung. Blutmenge 30 c.c.
5 h. 45′ 40″—5 h. 46′ 30″	II. Transfusion.

30. Sept. Gewicht des Versuchskaninchens 1492 gr.
1. Oct. 1473 gr.
2. » 1464 gr.

Morgens todt gefunden.
Sectionsbefund : Dickdarminhalt breiig. Harn stark eiweisshaltig. Leberdegeneration. Allgemeine Trübung der Nieren. Lunge congestionös
Chem. Unters. : 60 c.c. Blut liefert ca 0,2 mgr. Arsen.

Versuch 62.

(6,5 mgr. pro Kilo. I. Blutentziehung nach 30 Sec. Tod nach 1 1/2 Tagen.)

Gewicht des Versuchskaninchens vor dem Versuche 5 Nov. 983 gr.
7 » 1004 gr.
8 » 970 gr.
9 » 1053 gr.

9. Nov. Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection 1085 gr.
» » » nach der Transfusion 1079 gr.
» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion 2570 gr.
» » » » nach » » 2489 gr.

11 h. 15′ Injection von 6,85 mgr. = 6,5 mgr. pro Kilo.
11 h. 15′ 30″—11 h. 16′ 25″ I. Blutentziehung. Blutmenge 28 c.c.
11 h. 16′ 25″—11 h. 17′ 20″ I. Transfusion.
11 h. 17′ 30″—11 h. 18′ 20″ II. Blutentziehung. Blutmenge 25 c.c.
11 h. 18′ 30″—11 h. 19′ 0″ II. Transfusion.
11 h. 19′ 30″—11 h. 20′ 10″ III. Blutentziehung. Blutmenge 17 c.c.
11 h. 20′ 30″—11 h. 25′ III. Transfusion.
10. Nov. Gewicht des Versuchskaninchens 967 gr.
11. » » » » 877 gr.
Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Dickdarminhalt normal. Harn sehr wenig eiweisshaltig. Organveränderung und Gefässdilatation undeutlich.

Chem. Unters. : 70 c.c. Blut liefert ca 0,3 mgr. Arsen.

Versuch 63.

(6,5 mgr pro Kilo. I. Blutentziehung nach 30 Sec. Tod nach 4 1/2 Tagen.)

Gewicht des Versuchskaninchens vor dem Versuche 9. Nov. 1220 gr.
12. » 1293 gr.
13. » 1292 gr.
13. Nov. Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection 1390 gr.
» » » nach der Transfusion 1382 gr.
» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion 2160 gr.
» » » » nach » » 2110 gr.
4 h. 30′ Injection von 8,4 mgr. = 6,5 mgr. pro Kilo.
4 h. 30′ 30″—4 h. 31′ 5″ I. Blutentziehung. Blutmenge 30 c.c.
4 h. 31′ 5″—4 h. 32′ 0″ I. Transfusion.
4 h. 32′ 10″—4 h. 32′ 30″ II. Blutentziehung. Blutmenge 20 c.c.
4 h. 32′ 30″—4 h. 33′ 0″ II. Transfusion.
14. Nov. Gewicht des Versuchskaninchens 1220 gr.
15. » 1184 gr.
16. » 1070 gr.
17. » 1017 gr
18. » 930 gr.
Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Dickdarminhalt flüssig. Blase mit wenig eiweisshaltigem Harn Leichte Nierentrübung. Herzverfettung.

Chem. Unters. : 50 c.c. Blut liefert ca 0,3 mgr. Arsen.

Versuch 64.

(7,0 mgr. pro Kilo. I. Blutentziehung nach 20 Min. Tod nach 4—15 Stunden.)

16. Oct. Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection 1162 gr.
» » » nach der Transfusion 1182 gr.
» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion 2669 gr.
» » » » nach » » 2589 gr.

3 h. 42′ Injection von 8,1 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.
4 h. 2′—4 h. 3′ 20″ I. Blutentziehung. Blutmenge 30 c.c.
4 h. 3′ 20″—4 h. 4′ 10″ I. Transfusion.
4 h. 4′ 20″—4 h. 4′ 30″ II. Blutentziehung. Blutmenge 20 c.c.
4 h. 4′ 30″—4 h. 5′ 30″ II. Transfusion.
17. Oct. Gewicht des Versuchskaninchens 892 gr.
Morgens todt gefunden.
Sectionsbefund : Magenblutung, etc. wie bei der acuten Vergiftung.
Chem. Unters. : 50 c.c. Blut liefert ca 0,2 mgr. Arsen.

Versuch 65.

(7,0 mgr. pro Kilo. I. Blutentziehung nach 10 Min. Tod nach 1 1/2 Tagen.)
3. Oct. Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection 868 gr.
» » » nach der Transfusion 884 gr.
» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion 2484 gr.
» » » » nach » » 2420 gr.
5 h. Injection von 6,1 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.
5 h. 10′—5 h. 10′ 40″ I. Blutentziehung. Blutmenge 20 c.c.
5 h. 10′ 40″—5 h. 11′ 20″ I. Transfusion.
5 h. 11′ 30″—5 h. 12′ II. Blutentziehung. Blutmenge 20 c.c.
5 h. 12′—5 h. 13′ 30″ II. Transfusion.
4. Oct. Gewicht des Versuchskaninchens 735 gr.
5. » » » » 748 gr.
Morgens todt gefunden.
Sectionsbefund : Wie beim letzten.
Chem. Unters. : 40 c.c. Blut liefert 0,01—0,05 mgr. As.

Versuch 66.

(7,0 mgr. pro Kilo. I. Blutentziehung nach 10 Min. Tod nach 22 Stunden.)
4. Oct. Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection 1314 gr.
» » » nach der Transfusion 1307 gr.
» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion 2798 gr.
» » » » nach » » 2741 gr.
4 h. 18′ Injection von 9,2 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.
4 h. 28′—4 h. 28′ 35″ I. Blutentziehung. Blutmenge 25 c.c.
4 h. 28′ 35″—4 h. 29′ 30″ I. Transfusion.
4 h. 29′ 40″—4 h. 30′ 10″ II. Blutentziehung. Blutmenge 25 c.c.
4 h. 30′ 10″—4 h. 31′ 10″ II. Transfusion.
5. Oct. Um 2 Uhr Tod.
Sectionsbefund : Wie bei dem letzten.
Chem. Unters. : 50 c.c. Blut liefert ca 0,02 mgr. As.

Versuch 67.

(7,0 mgr. pro Kilo. I. Blutentziehung nach 2 Min. Tod nach 5 Stunden.)
23. Sept. Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection 1498 gr.
» » » nach der Transfusion 1470 gr.

Gewicht des blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion 2156 gr.
» » » » nach » » 2082 gr.

11 h. 5′ Injection von 10,5 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.
11 h. 7′—11 h. 7′ 50″ I. Blutentziehung. Blutmenge 30 c.c.
11 h. 7′ 50″—11 h. 8′ 40″ I. Transfusion.
11 h. 8′ 50″—11 h. 9′ 30″ II. Blutentziehung. Blutmenge 40 c.c.
11 h. 9′ 30″—11 h. 11′ 35″ II. Transfusion (blutgebendes Kaninchen stirbt).
11 h. 11′ 45″—11 h. 12′ 45″ III. Blutentziehung. Blutmenge 20 c.c.

Nachmittags. Diarrhöe. 4 h. Tod.

Sectionsbefund : Keine Hyperämie der Organe. Mesenterialgefässe wenig gefüllt.

Chem. Unters. : 90 c.c. Blut liefert 0,01—0,05 mgr. As.

Versuch 68.

(7,0 mgr. pro Kilo. I. Blutentziehung nach 1 Min. Tod nach 18 Stunden.)

6. Oct. Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection 1416 gr.
» » » nach der Transfusion 1433 gr.
» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion 2653 gr.
» » » » nach » » 2578 gr.

4 h. 11′ Injection von 9,9 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.
4 h. 12′—4 h. 13′ 5″ I. Blutentziehung. Blutmenge 25 c.c.
4 h. 13′ 5″—4 h. 14′ 10″ I. Transfusion.
4 h. 14′ 20″—4 h. 14′ 35″ II. Blutentziehung. Blutmenge 25 c.c.
4 h. 14′ 35″—4 h. 17′ II. Transfusion.

7. Oct. Gewicht des Versuchskaninchens 1135 gr.

Diarrhöe. 12 h. Tod unter leichten Convulsionen.

Sectionsbefund : Wie bei dem letzten.

Chem. Unters. : Von 50 c.c. Blut ist ein kleiner Theil beim Verpuffen verloren gegangen. Der Rest liefert ca 0,3 mgr. As.

Versuch 69.

(7,0 mgr. pro Kilo. I. Blutentziehung nach 40 Sec. Tod nach 24 Stunden.)

19. Oct Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection 1452 gr.
» » » nach der Transfusion 1458 gr.
» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion 2464 gr.
» » » » nach » » 2389 gr.

2 h. 53′ Injection von 10,2 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.
2 h. 53′ 40″—2 h. 54′ 45″ I. Blutentziehung. Blutmenge 36 c.c.
2 h. 54′ 45″—2 h. 55′ 35″ I. Infusion von 35 c.c. NaCl-Lösung.
2 h. 56′—2 h. 56′ 50″ II. Blutentziehung. Blutmenge 24 c.c.
2 h. 56′ 50″—2 h. 57′ 30″ II. Infusion von 30 c.c. NaCl-Lösung.
2 h. 58′—2 h. 58′ 35″ III. Blutentziehung. Blutmenge 20 c.c.
2 h. 58′ 35″—2 h. 59′ I. Transfusion.
2 h. 59′ 10″—3 h. IV. Blutentziehung. Blutmenge 35 c.c.
3 h.—3 h. 20″ II. Transfusion.
3 h. 30″—3 h. 1′ 5″ V. Blutentziehung. Blutmenge 11 c.c.
3 h. 1′ 5″—3 h. 3′ III. Transfusion.

20. Oct. Gewicht des Versuchskaninchens 1260 gr.
3 h. Tod.
Sectionsbefund : Keine deutliche Veränderung.
Chem. Unters. : Misslungen.

Versuch 70.

(7,0 mgr. pro Kilo. I. Blutentziehung nach 30 Sec. Tod nach 2 1/2 Tagen.)

9. Oct. Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection 1364 gr.
» » » nach der Transfusion 1377 gr.
» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion 2510 gr.
» » » » nach » » 2444 gr.

4 h. 30′ Injection von 9,6 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.
4 h. 30′ 30″—4 h. 31′ 10″ I. Blutentziehung Blutmenge 37 c.c.
4 h. 31′ 10″—4 h. 32′ I. Transfusion.
4 h. 32′ 10″—4 h. 32′ 20″ II. Blutentziehung. Blutmenge 13 c.c.
4 h. 32′ 20″—4 h. 32′ 40″ II. Transfusion.

10. Oct. Gewicht des Versuchskaninchens 1224 gr.
11. » » » » 1192 gr.
12. » » » » 1125 gr.

Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Erweiterung der Hautgefässe. Magendarm klein. Dickdarminhalt breiig. Blase wenig gefüllt mit saurem eiweisshaltigem Harn. Keine Magenblutung. Nieren trübe unde blutreich. Deutliche Herzverfettung. Lungen stark congestionös.

Chem. Unters. : 50 c.c. Blut liefert über 1 mgr. As.

Versuch 71.

(7,0 mgr. pro Kilo. I. Blutentziehung nach 20 Sec. Tod nach 3—14 Stunden.)

Gewicht des Versuchsthieres vor dem Versuche 21. Oct. 1377 gr.
23. » 1432 »
24. » 1445 »

24. Oct. Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection 1512 gr.
» » » nach der Transfusion 1512 »
» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion 2400 »
» » » » nach » » 2336 »

5 h. 30′ Injection von 10,6 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.
5 h. 30′ 20″—5 h. 31′ 45″ I. Blutentziehung. Blutmenge 30 c.c.
5 h. 31′ 45″—5 h. 32′ 30″ I. Transfusion.
5 h. 32′ 40″—5 h. 33′ 10″ II. Blutentziehung. Blutmenge 20 c.c.
5 h. 33′ 10″—5 h. 34′ 10″ II. Transfusion.

25. Oct. Gewicht der Versuchskaninchens 1185 gr.

Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Blutungen der Magen- und Darmwand. Flüssiger Darminhalt. Leber entfärbt. Nieren blutreich.

Chem. Unters. : 50 c.c. Blut liefert ca 0,3 mgr. As.

Versuch 72.

(8,0 mgr. pro Kilo. I. Blutentziehung nach 2 Min. Tod nach 7 Stunden.)

22. Sept.	Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection	1408 gr.
	» » » nach der Transfusion	1407 »
	» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion	2306 »
	» » » » nach » »	2231 »

11 h. 17′	Injection von 11,2 mgr. = 8,0 mgr. pro Kilo.
11 h. 19′—11 h. 19′ 35″	I. Blutentziehung. Blutmenge 30 c.c.
11 h. 19′ 35″—11 h. 20′ 5″	I. Transfusion.
11 h. 20′ 15″—11 h. 20′ 40″	II. Blutentziehung. Blutmenge 20 c.c.
11 h. 20′ 40″—11 h. 21′ 20″	II. Transfusion.
11 h. 21′ 30″—11 h. 21′ 55″	III. Blutentziehung. Blutmenge 20 c.c.
11 h. 21′ 55″—11 h. 26′	III. Transfusion.

Thier bekommt Diarrhoe. 6 h. Tod.

Sectionsbefund : Kleine Magenblutungen. Organhyperämie.

Chem. Unters. : 70 c c. Blut liefert 0,05—0,1 mgr. As.

Versuch 73.

(9,0 mgr. pro Kilo. Blutentziehung nach 3 Min. Tod nach 4—15 Stunden.)

21. Oct.	Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection	1306 gr.
	» » » nach der Transfusion	1290 »
	» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion	2625 »
	» » » » nach » »	2565 »

4 h. 15′	Injection von 11,7 mgr. = 9,0 mgr. pro Kilo.
4 h. 18′—4 h. 19′	I. Blutentziehung. Blutmenge 30 c.c.
4 h. 19′—4 h. 19′ 30″	I. Transfusion.
4 h. 19′ 40″—4 h. 20′ 40″	II. Blutentziehung. Blutmenge 24 c c.
4 h. 20′ 40″—4 h. 21′ 10″	II. Transfusion.
4 h. 21′ 20″—4 h. 22′	III. Blutentziehung. Blutmenge 16 c.c.
4 h. 22′—	III. Transfusion.

22. Oct. Gewicht des Versuchsthieres 1136 gr.

Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Wie bei der acuten Vergiftung.

Chem. Unter. : 70 c.c. Blut liefert nur wenig As.

Die Resultate werden in Tabelle X übersichtlich zusammengestellt. (Siehe nächste Seite.)

Alle diese Versuche zeigen, dass die Entziehung des vergifteten Blutes und das Ersetzen desselben mit frischem Blut ohne merkbaren Einfluss auf die Arsenikvergiftung bleibt. Die Gaben von 5,0 und 6,0 mgr. Arsenik pro Kilo haben auch in diesen Versuchen deutliche Vergiftungserscheinungen und Gewichtsverlust hervorgerufen, wie es bei den Controllthieren der Fall war. Bei den Gaben von 6,5 mgr. pro Kilo aufwärts sind alle Thiere gestorben ohne dass dieselben länger wie die Controllthiere leben.

TABELLE X.

Versuchs-nummer	Körpergewicht der Versuchsthiere vor der Injection	As_2O_3 pro Kilo in mgr.	Zeitraum zwischen der Vergiftung und der I. Blutentziehung	Zahl der Blutentziehungen	Entzogene Blut-menge in c.c.	Arsen, im Blute gefunden	Gewichts-unterschied der Versuchsthiere vor u. nach der Operation	Tod + Leben —	Controlthier (nach Tabelle IV) Tod + Leben —
58	1752	5,0	2 Min.	1 mal	30	sehr wenig	+ 23	—	—
59	1692	6,0	3 »	1 »	30	ca 0,01 mgr.	+ 38	—	+ 5 1/2 T.
60	1941	6,5	2 »	2 »	50	sehr wenig	— 15	+ 25 St.	—
61	1679	»	2 »	2 »	60	ca 0,2 mgr.	— 20	+ 2 2/2 T.	+ 4 1/2 T.
62	1085	»	30 Sec.	3 »	70	ca 0,3 »	— 6	+ 1 1/2 T.	+ 5 1/2 T.
63	1390	»	30 »	2 »	50	ca 0,3 »	— 8	+ 4 1/2 T.	+ 19 T.
64	1162	7,0	20 Min.	2 »	50	ca 0,2 »	+ 20	+ 4—15 St.	
65	868	»	10 »	2 »	40	0,01—0,05 mgr.	+ 16	+ 1 1/2 T.	
66	1314	»	10 »	2 »	50	ca 0,02 mgr.	— 7	+ 22 St.	+ 3 1/2 T.
67	1498	»	2 »	3 »	90	0,01—0,05 mgr.	— 28	+ 5 St.	+ 22 St.
68	1416	»	1 »	2 »	50	> 0,3 mgr.	+ 17	+ 18 St.	+ 5—16 St.
69	1452	»	40 Sec.	5 »	126	?	+ 6	+ 24 St.	+ 1 1/2 T.
70	1364	»	30 »	2 »	50	> 1,0 mgr.	+ 13	+ 2 1/2 T.	
71	1512	»	20 »	2 »	50	ca 0,3 mgr.	0	+ 3—14 St.	
72	1408	8,0	2 Min.	3 »	70	0,05—0,1 mgr.	— 1	+ 7 St.	+ 6 St.
73	1306	9,0	3 »	3 »	70	sehr wenig	— 16	+ 4—15 St.	

Schätzen wir die gesammte Blutmenge eines Kaninchens auf 1/15 des Körpergewichtes, so wurde in den meisten Fällen der Versuche etwa ein Drittel des gesammten Blutes schon in der ersten Blutentziehung entnommen und durch frisches, giftfreies Blut ersetzt. Nachträglich wurde noch die Operation ein bis mehrere Male wiederholt. Wir müssen also annehmen, dass in allen Fällen wenigstens ein Drittel und manchmal sogar über die Hälfte des Blutes sammt des darin noch enthaltenen Arseniks entfernt wurde. Trotzdem dieser Blutumtausch selbst innerhalb der ersten Minute der Vergiftung ausgeführt wurde, sind die Thiere doch der Giftwirkung erlegen.

Daraus muss man schliessen, dass eine einfache tödtliche Dosis von Arsenik ins Blut gegeben sehr rasch, wenigstens grösstentheils, aus dem Blute verschwindet.

Die Resultate der chemischen Untersuchung des Blutes sprechen auch für diesen Schluss. Es wurde niemals eine bedeutende Quantität von Arsenik im entzogenen Blute gefunden. Die höchste Zahl wurde am nach 30 Secunden entzogenen Blute beobachtet (Versuch 70). Sie betrug etwas mehr als ein Zehntel des injicirten Arsens und auf die ganze Blutmenge berechnet etwa ein Viertel des letzteren.

Proportional dem Zeitraum nach der Injection nimmt der Arsengehalt des Blutes sehr rasch ab. Nach Minuten wurde immer nur geringe Quantität gefunden. (Eine Ausnahme bildet Versuch 64, wo das 20 Minuten nach der Vergiftung entnommene Blut noch ca 0,2 mgr. As in 50 c.c. lieferte.)

Ich werde hier nur ein paar Beispiele der zweiten Versuchsreihe anführen, da diese ebenfalls dasselbe Resultat gegeben haben.

ZWEITE VERSUCHSREIHE.

Bei diesen Versuchen waren ebenfalls die Versuchskaninchen die kleineren und die blutgebenden die grösseren. Die letzteren aber wurden intravenös mit Arsenik vergiftet und deren Blut nach gewissem Zeitraum in die kleineren transfusirt. Um zu starke Plethora zu vermeiden, wurde vorher eine Menge Blut von den kleineren entzogen. Die Versuche müssen die Antwort der Frage geben, ob das Blut der grösseren d. h. der vergifteten Kaninchen im Momente der Transfusion noch so viel Gift enthielte, dass die kleineren dadurch vergiftet werden.

Versuch 74.

(10,0 mgr. pro Kilo. Transfusion nach 50 Sec. Keine Erscheinung.)

21. Nov. Gewicht des kleinen Kaninchens vor der Blutentziehung 1255 gr.
» » » » nach der Transfusion 1302 »

Gewicht des grossen Kaninchens vor der Injection 2746 gr.
» » » » nach der Transfusion 2662 »

5 h. 30′ Grosses Kaninchen bekommt 27,5 mgr. = 10,0 mgr. pro Kilo in V. marginalis.
5 h. 30′ 20″—5 h. 30′ 50″ Entziehung von 40 c.c. Blut von dem kleinen Kaninchen.
5 h. 30′ 50″—5 h. 38′ Transfusion.

Es wurde also ca 85 c.c. Blut des vergifteten Thieres in das kleine transfusirt.
22. Nov. Gewicht des kleinen Kaninchens 1218 gr. Keine Vergiftungssymptome.
23. Nov. » » » » 1230 »
5. h. Tod.
Sectionsbefund : negativ.

Versuch 75.

(10,0 mgr. pro Kilo. Transfusion nach 40 Sec. Keine Erscheinung.)

23. Nov. Gewicht des kleinen Kaninchens vor der Blutentziehung 1168 gr.
» » » » nach der Transfusion 1205 »
» » grossen » vor der Injection 2392 »
» » » » nach der Transfusion 2329 »

6 h. 10′ Grosses Kaninchen bekommt 23,9 mgr. = 10,0 mgr. pro Kilo in V. marginalis.
6 h. 10′ 10″—6 h. 10′ 50″ Entziehung von 30 c.c. Blut von dem kleinen Kaninchen.
6 h. 10′ 50″—6 h. 14′ Transfusion.

Es wurde also ca 65 c.c. Blut des vergifteten Thieres in das Kleine transfusirt.

24 Nov. Gewicht des kleinen Kaninchens	1161 gr.	Keine Erscheinung.
25 »	1155 »	» »
26 »	1091 »	
28 »	1114 »	
30 »	1181 »	
2 Oct.	1155 »	

Nicht weiter beobachtet.

Die Deutung dieser beiden Versuche ist, dass das Blut der mit ziemlich grosser Dosis Arsenik (10,0 mgr. pro Kilo) intravenös vergifteten Kaninchen 40—50 Secunden nach der Vergiftung so wenig Gift enthält, dass etwa 40 Proc. der gesammten Blutmenge in die anderen Thiere transfusirt keine Vergiftungssymptome bei den letzteren hevorrufen kann.

Das Kaninchen von Versuch 74 ist zwar nach 2 Tagen gestorben, doch hat es während des Lebens keine Vergiftungserscheinung und keine Gewichtsabnahme gezeigt, ebenso bei der Section keine Veränderung constatiren lassen, die wir an der Arsenikleiche constant treffen. Wir dürfen also diesen Tod nicht auf die Arsenikwirkung zurückführen.

Die Resutate der beiden Versuchsreihen weisen darauf hin, dass der ins Blut injicirte Arsenik sehr rasch bis auf Spuren verschwindet. Die kleine Menge Arsen kann aber sehr lange Zeit nach der Vergiftung im Blute gefunden werden, wie folgende Versuche zeigen.

Versuch 76.

(Kaninchen von 962 gr. Körpergewicht.)

10. Nov. 10 h. 45' 6,7 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo in V. marginalis.
11 h. 45' Verblutet.

Chem. Unters. : 36 c.c. Blut liefert 0,01—0,05 mgr. As.

Versuch 77.

(Kaninchen von 1253 gr. Körpergewicht.)

5. Dec. 3 h. 15' 8,1 mgr. = 6,5 mgr. pro Kilo in V. marginalis.
6. » 3 h. 30' Verblutet.

Chem. Unters. : 22 c.c. Blut liefert ca 0,01 mgr. As.

Wir sehen also, dass der Arsenik 24 Stunden nach der Vergiftung noch im Blute nachgewiesen wird. Dieses Arsen kann aber kaum gedacht werden als solches Arsen, welches von der Zeit der Injection im Blut zurückgeblieben ist. Diese Erscheinung muss vielmehr so aufgefasst werden, dass das Gift schon einmal von irgend einem Gewebe fixirt und wieder dem Blut abgegeben wurde.

Die weitere Frage, wo der Arsenik so rasch hingeht, liegt meiner Aufgabe zu fern. Jedenfalls scheint die Verbreitung dieser Substanz nach der Vergiftung im thierischen Körper sehr allgemein zu sein. Ausser den drüsigen Organen wie Leber und Niere wurde sie nach den Angaben von verschiedenen Autoren in Knochensubstanz, Gehirn, in Haut und sogar im Haar, also kurz, fast in allen Geweben des Organismus nachgewiesen.

Soweit ich untersuchte, wird das Gift in der Leber immer in bedeutender Quantität gefunden. In der Leber des 20 Minuten nach der intravenösen Gabe von 10,0 mgr. pro Kilo durch Verblutung getödteten Kaninchens (blutgebendes Kaninchen von Versuch 75) wurden mehrere Milligr. Arsen nachgewiesen. Die Leber des 12 Stunden nach subcutaner Gabe von 8,0 mgr. pro Kilo gestorbenen Kaninchens enthielt über 1 mgr. Arsen. Das Herz und die Hirnsubstanz, welche möglichst vom Blute befreit wurden, lieferten immer zwar leichten aber deutlichen Arsenspiegel. In Fötus, die von einem an Arsenik gestorbenen Weibchen stammten, konnte ich auch einen Arsengehalt constatiren (1).

---

(1) Brouardel sagt : « les petits ne renferment aucune trace de poison ». (Loc. cit. S. 182.)

III. — Kann das Kaninchen gegen Arsenik immunisirt werden?

1. ERSTE IMMUNISIRUNGSMETHODE VON BESREDKA.

In der BESREDKA'schen Mittheiling (l. c., S. 466) liest man folgendes: Wenn einem Kaninchen eine Dose von Arsenik, die auf einmal subcutan gegeben sicher in 24 Stunden oder sogar rascher tödtlich wirkt, in 4 Gaben getheilt und im Laufe eines Tages mit 3 Stunden Intervall subcutan gegeben wird, und « si l'expérience est bien conduite, l'animal n'est pas malade, ou bien se rétablit déjà au plus tard le lendemain de l'opération ».

Diese Methode ist von vornherein keine einwandsfreie. Ist nicht die Wirkung des Arseniks der ersten Injection in der Zeit der letzten Injection d. h. im Laufe von 9 Stunden schon vorübergegangen? BESREDKA vertheidigt sich gegen diesen Einwand, indem er sagt: « On ne peut pas évidemment supposer que si l'animal supporte facilement dans ces conditions la dose mortelle, ce ne soit qu'à la faveur d'une élimination plus rapide du poison : d'abord l'arsenic s'élimine très lentement et on en retrouve encore des traces 40 jours après l'injection; puis, nous savons que l'arsenic s'élimine principalement par les reins; or, chez un lapin, traité comme nous venons de le décrire, la diurèse est réduite au minimum, et c'est à peine si l'on réussit à recueillir quelques c.c. d'urine les premiers jours qui suivent l'opération ».

Es ist wahr, dass sehr lange nach der Injection Spuren von Arsenik im Organismus gefunden werden, und dass die Thiere während der acuten Vergiftung meist sehr wenig Harn secerniren. Andererseits aber fehlt die Angabe auch nicht, dass die Arsenikelimination sehr rasch nach der Injection beginnt. Ausserdem ist es gar nicht berechtigt, wenn man von dem längeren Aufenthalt des Giftes auf ein längeres Bestehen der Giftwirkung schliessen will.

Es gibt Fälle, wo Thiere mehrere Tage nach der Arsenikinjection zu Grunde gehen. Das ist aber eine Folgeerscheinung der Arsenvergiftung. Die Thiere sterben dann an Nephritis, Leberdegeneration, Herzverfettung, chronische Magendarmstörung, u. s. w. Der acute Arsentod beruht dagegen auf eine directe Wirkung des Giftes. Ich meine jene hochgradige Blutdruckerniedrigung, starke Magendarmerscheinungen, u. s. w. Diese letzte Wirkung kann nur dann hervortreten, wenn das Gift in genügendem Quantum im Blute vorhanden ist. Man hat in den Nieren wie auch in der Leber viel Arsen gefunden. Kann solches Arsen auch die acute, directe Wirkung hervorrufen? Das einmal von solchen Organen fixirte Arsen scheint

nur allmählig dem Blute wiedergegeben zu werden. Durch diese Annahme kann man erklären, warum der Arsenik so lange nach der Injection im Organismus gefunden wird, wie BESREDKA angibt. Die Fixirung des Giftes geht dagegen sehr rasch von Statten, wie meine chemische Untersuchung der Leber eines 20 Minuten nach der Vergiftung gestorbenen Kaninchens zeigt (vgl. oben Seite 105). Aus diesem Grunde muss die Wirkung der getheilten Gaben schwächer sein als die der nicht getheilten.

Ueberlegen wir, warum ein Unterschied der minimalen tödtlichen Dosis und der Intensität der Vergiftungserscheinung zwischen der subcutanen und intravenösen Injection besteht, so finden wir dafür zweierlei Erklärungen. Entweder kommt die Concentration des Giftes im Blute in Betracht oder etwaiges Zurückbleiben des Giftes an Ort und Stelle bei der subcutanen Injection. Einen Beweis für diese letzte Annahme bringt das Resultat der Cruralisinjection bei. Sehr wahrscheinlich ist aber das Zusammenwirken der beiden Momente. Welche Erklärung auch richtig sei, muss dieser Unterschied, den wir zwischen intravenöser und subcutaner Injection beobachtet haben, noch deutlicher zwischen einmaliger und getheilter Application bestehen.

Wir können also auf diese Methode kein grosses Gewicht legen. Doch habe ich dieselbe nachgeprüft und theile hier die entsprechenden Versuche mit.

Versuch 78.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 3 1/2 Tagen.)

5. Nov. 1063 gr. Körpergewicht.
6. » 1073 gr.
7. » 1055 gr.
8. » 1072 gr.
9. » 1048 gr. 9 h., 12 h., 3 h., 6 h., je 1,83 mgr. = 1,75 mgr. pro Kilo.
10. » 957 gr.
11. » 920 gr.
12. » 924 gr.
13. » 877 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund: Diarrhöischer Darminhalt. Hyperämie der Leber, Niere u. Lunge.

Versuch 79.

(7,0 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

5. Nov. 1068 gr. Körpergewicht.
6. » 1048 gr.
7. » 1110 gr.
8. » 1105 gr.
9. » 1107 gr. 9 h., 12 h., 3 h., 6 h., je 1,93 mgr. = 1,75 mgr. pro Kilo.

10. Nov. 1043 gr.
11. » 1036 gr.
20. » 940 gr.
30. » 860 gr.
15. Dec. 826 gr.

Das Thier starb am 21 Dec. mit einem Körpergewicht von 730 gr. Bei der Section wurde Lebertuberculose constatirt.

Versuch 80.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 13 Tagen.)

8. Febr. 953 gr. Körpergewicht.
9. » 1034 gr. 9 h., 12 h., 3 h., 6 h., je 1,81 mgr. = 1,75 mgr. pro Kilo
10. » 920 gr. Diarrhöe.
11. » 1020 gr.
12. » 942 gr.
13. » 943 gr.
18. » 850 gr.
22. » 740 gr. Morgens in Coma. 1 h. Tod.

Sectionsbefund : Magendarm klein. Harn eiweisshaltig. Leber mit multipler Bindegewebewucherung. Nieren diffus getrübt.

Versuch 81.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 10 Tagen.)

8. Febr. 1251 gr. Körpergewicht.
9. » 1236 gr. 9 h., 12 h., 3 h., 6 h., je 2,16 mgr. = 1,75 mgr. pro Kilo.
10. » 1181 gr.
11. » 1152 gr.
12. » 1088 gr.
13 » 1062 gr.
18. » 946 gr.
19. » 945 gr. Morgens todt gefunden.

Versuch 82.

(8 mgr. pro Kilo. Tod nach 1 1/2 Tagen.)

9. Nov. 889 gr. Körpergewicht.
15. » 933 gr.
17. » 956 gr.
19. » 988 gr.
21. » 970 gr.
22. » 964 gr. 10 h., 1 h., 4 h., 7 h., je 1,93 mgr. = 2,0 mgr. pro Kilo.
23. » 774 gr.
24. » 767 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Dickdarminhalt flüssig. Harn leicht eiweisshaltig. Keine Magenblutung. Acute Leberdegeneration. Nieren leicht trübe, Marksubstanz blutreich.

Versuch 83.

(8,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 1 Tage.)

20. Nov. 1620 gr. Körpergewicht.
21. » 1610 gr.
22. » 1612 gr. 10 h., 1 h., 4 h., 7 h., je 3,22 mgr. = 2,0 mgr. pro Kilo.
23. » 1522 gr. 5 h. Tod. Diarrhöe.

Sectionsbefund : Blutungen an der Blinddarmserosa. Leber entfärbt.

Versuch 84.

(8,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 17 Tagen.)

20. Nov. 1265 gr. Körpergewicht.
21. » 1282 gr.
22. » 1265 gr. 10 h., 1 h., 4 h., 7 h., je 2,53 mgr. = 2,0 mgr. pro Kilo.
23. » 1116 gr.
24. » 1121 gr.
25. » 1164 gr.
30. » 1133 gr.
5. Dec. 1064 gr.
9. » 993 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Magendarm klein. Blase leer. Nieren trübe und blass. Leber cirrhotisch. Keine Herzdegeneration.

Versuch 85.

(8,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 11 Tagen.)

8. Febr. 1363 gr. Körpergewicht.
9. » 1360 gr. 9 h., 12 h., 3 h., 6 h., je 2,72 mgr. = 2,0 mgr. pro Kilo.
10. » 1204 gr.
11. » 1247 gr.
12. » 1390 gr.
13. » 1348 gr.
18. » 998 gr.
19. » 952 gr.
20. » 848 gr. Morgens todt gefunden.

Versuch 86.

(9,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 1/2 Tage.)

8. Febr. 1360 gr. Körpergewicht.
9. » 1352 gr. 9 h., 12 h., 3 h., 6 h., je 3,04 mgr. = 2,25 mgr. pro Kilo.
10. » 1195 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Wie bei acuten Vergiftungsfällen.

Versuch 87.

(9,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 1/2 Tage.)

8. Febr. 915 gr. Körpergewicht.
9. » 930 gr. 9 h., 12 h., 3 h., 6 h., je 2,09 mgr. = 2,25 mgr. pro Kilo.
10. » 737 gr. Morgens todt gefunden.

Versuch 88.

(9,0 mgr. pro Kilo. Tod naoh 2 1/2 Tagen.)

8. Febr. 1217 gr. Körpergewicht.
9. » 1248 gr. 9 h., 12 h., 3 h., 6 h., je 2,81 mgr. = 2,25 mgr. pro Kilo.
10. » 1082 gr.
11. » 1103 gr.
12. » 1075 gr. Morgens todt gefunden.

Versuch 89.

(9, o mgr. pro Kilo. Tod nach 5 1/2 Tagen.)

8. Febr. 1490 gr. Körpergewicht.
9. » 1481 gr. 9 h., 12 h., 3 h., 6 h., je 3,33 mgr. = 2,25 mgr. pro Kilo.
10. » 1330 gr.
11. » 1274 gr.
12. » 1282 gr.
14. » 1110 gr.
15. » 1048 gr. Morgens todt gefunden.

TABELLE XI.

Versuchs-nummer	Körpergewicht	As_2O_3 pro Kilo in mgr., in 4 mal	Tod + Leben —	Controlthiere (aus Tabelle II)
78	1048	7,0	+ 3 1/2 T.	+ 4 1/2 T.
79	1107	»	—	+ 3 1/2 T.
80	1034	»	+ 13 T.	—
81	1236	»	+ 10 T.	
82	946	8,0	+ 1 1/2 T.	+ 4 T.
83	1612	»	+ 1 T.	+ 6 St.
84	1265	»	+ 17 T.	+ 10—21 St.
85	1360	»	+ 11 T.	— —
86	1352	9,0	+ 1/2 T.	+ 9—20 St.
87	930	»	+ 1/2 T.	+ 5 1/2 St.
88	1248	»	+ 2 1/2 T.	+ 5 1/2 St.
89	1481	»	+ 5 1/2 T.	—

Wie die Tabelle XI zeigt, besteht kein Unterschied zwischen den Versuchs- und Controllthieren. Bei allen Thieren habe ich, auch gegen die Angabe von BESREDKA, Diarrhöe und Gewichtsverlust constatirt.

Dass die mit 8,0 mgr. und 9,0 mgr. pro Kilo Arsenik vergifteten Thiere etwas länger leben konnten, als die Controllthiere, wird durch das oben gesagte genügend erklärt.

2. ZWEITE IMMUNISIRUNGSMETHODE VON BESREDKA.

Diese Methode, wobei die tödtliche Dosis nach einer kleinen präventiven Dosis auf einmal injicirt wird, ist einwandsfrei. Ich habe die Versuche genau nach der Angabe von BESREDKA wiederholt. Die präventiven

Dosen waren immer 1/5 der Hauptgabe und beide Injectionen wurden mit einer Zeitdistanz von 20—24 Stunden gemacht.

Ich bemerke hier nur, dass man wegen der oben bei der ersten Methode angegebenen Gründe nur der Dosis der Hauptinjection Rechnung tragen muss. Die Wirkung der einen Tag vorher injicirten kleinen Dosis kann schon als vorüber angesehen werden.

Versuch 90.

(8,0 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

1. Nov. 1420 gr. Körpergewicht.
3. » 1370 gr.
5. » 1397 gr.
6. » 1428 gr.
7. » 1418 gr. 11 h. 2,3 mgr. = 1,6 mgr. pro Kilo subcutan.
8. » 1520 gr. 10 h. 11,4 mgr. = 8,0 mgr. pro Kilo subcutan (1).
9. » 1290 gr. Diarrhöe.
10. » 1327 gr.
15. » 1404 gr.
20. » 1459 gr.
30. » 1405 gr. gesund.

Versuch 91.

(8,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 4 1/2 Tagen.)

1. Nov. 1340 gr. Körpergewicht.
3. » 1388 gr.
5. » 1355 gr.
6. » 1370 gr.
7. » 1386 gr. 11 h. 2,2 mgr. = 1,6 mgr. pro Kilo subcutan.
8. » 1441 gr. 10 h. 11,1 mgr. = 8,0 mgr. » » »
9. » 1273 gr.
10. » 1209 gr.
12. » 1020 gr.
13. » 1003 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Deutliche Leber- und Nierendegeneration. Leichte Herzdegeneration.

Versuch 92.

(8,0 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

1. Nov. 928 gr. Körpergewicht.
3. » 922 gr.
5. » 980 gr.
6. » 978 gr.

(1) Bei diesen und nachfolgenden Versuchen wurde bei der Hauptinjection immer die 5-fache Dosis der präventiven Injection gegeben. Das Körpergewicht des betreffenden Tages wurde also nicht berücksichtigt.

7. Nov. 1018 gr. 11 h. 1,6 mgr. = 1,6 mgr. pro Kilo subcutan
8. » 1057 gr. 10 h. 8,1 mgr. = 8,0 mgr. » » »
9. » 847 gr.
10. » 868 gr.
15. » 883 gr.
20. » 955 gr.
30. » 1039 gr. gesund.

Versuch 93.

(8,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 10—21 Stunden.)

9. Nov. 1105 gr. Körpergewicht.
10. » 1231 gr.
11. » 1237 gr. 10 h. 30′ 1,97 mgr. = 1,6 mgr. pro Kilo.
12. » 1197 gr. 10 h. 30′ 9,89 mgr. = 8,0 mgr. » »
13. » 1063 gr. Morgens todt gefunden.
Sectionsbefund : Wie bei der acuten Vergiftung.

Versuch 94.

(8,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 2 Tagen.)

9. Nov. 905 gr. Körpergewicht.
10. » 955 gr.
11. » 917 gr. 10 h. 30′ 1,46 mgr. = 1,6 mgr. pro Kilo.
12. » 873 gr. 10 h. 30′ 7,34 mgr. = 8,0 mgr. » »
13. » 755 gr.
14. » 722 gr. 10 h. Tod.
Sectionsbefund : Wie beiden anderen entsprechenden Fällen.

Versuch 95.

(9,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 1 1/2 Tagen.)

18. Oct. 1165 gr. Körpergewicht. 3 h. 2,0 mgr. = 1,8 mgr. pro Kilo subcutan.
19. » 1127 gr. » 11 h. 30′ 10,5 mgr. = 9,0 mgr. pro Kilo subcutan.
20. » 1074 gr. Diarrhöe.
21. » 1022 gr. Morgens todt gefunden.
Sectionsbefund : Leichte Magenblutung. Organe blutreich. Keine Degeneration.

Versuch 96.

(9,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 5 1/2 Stunden.)

26. Oct. 1715 gr. Körpergewicht.
28. » 1725 gr.
29. » 1666 gr.
30. » 1711 gr. 11 h. 3,1 mgr. = 1,8 mgr. pro Kilo subcutan.
31. » 1737 gr. 10 h. 15,4 mgr. = 9,0 mgr. » » » 3 h. 30′ Tod.
Sectionsbefund : Starke Gefässerweiterung.

Versuch 97.

(9,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 4 Stunden.)

26. Oct. 1227 gr. Körpergewicht.
28. » 1300 gr.
29. » 1314 gr.

30. Oct. 1362 gr. 11 h. 2,45 mgr. = 1,8 mgr. pro Kilo.
31. » 1387 gr. 10 h. 12,2 mgr. = 9,0 mgr. » » 2 h. Tod.
Sectionsbefund : Blutungen an Magen und Blinddarm. Organe blutreich.

Versuch 98.

(9,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 2 1/2 Tagen.)

26. Oct. 1395 gr. Körpergewicht.
28. » 1463 gr.
29. » 1412 gr.
30. » 1410 gr. 11 h. 2,5 mgr. = 1,8 mgr. pro Kilo subcutan.
31. » 1448 gr. 10 h. 12,7 mgr. = 9,0 mgr. » » »
1. Nov. 1280 gr. Diarrhöe.
2. » 1211 gr. Nachmittags Lähmung, Coma.
3. » 1193 gr. Morgens todt gefunden.
Sectionsbefund : Acute Leberdegeneration, etc.

TABELLE XII.

Versuchs-nummer	Körpergewicht der Thiere (1)	Präventive Gabe pro Kilo in mgr.	Hauptgabe pro Kilo in mgr.	Zeitraum zwischen beiden Injectionen	Tod + Leben —	Controllthiere (aus Tabelle II)
90	1418	1,6	8,0	23 St.	—	+ 4 T.
91	1386	»	»	»	+ 4 1/2 T.	+ 6 St.
92	1018	»	»	»	—	+ 10—12 St.
93	1237	»	»	24 St.	+ 10—21 St.	—
94	917	»	»	»	+ 2 T.	—
95	1165	1,8	9,0	20 1/2 St.	+ 1 1/2 T.	+ 9—20 St.
96	1711	»	»	23 St.	+ 5 1/2 St.	+ 5 1/2 St.
97	1362	»	»	»	+ 4 St.	+ 5 1/2 St.
98	1410	»	»	»	+ 2 1/2 T.	—

Hier auch konnte ich die Resultate von BESREDKA nicht bestätigen. Die Vergiftungssymptome, Häufigkeit der Todesfälle und Sectionsbefunde sind bei diesen Versuchen ganz dieselben wie bei den Controllthieren.

Dass die präventive Injection ohne bemerkbare Erscheinung verlaufen ist, sieht man aus den Gewichten des folgenden Tages. Bei zwei Drittel der Fälle wurde sogar eine Gewichtszunahme constatirt.

Die beiden Methoden, welche BESREDKA mit Erfolg angewandt haben soll, haben bei meiner Untersuchung nicht die angegebenen Resultate gegeben. Meine Resultate der mit grosser Vorsicht ausgeführten Immunisirungsversuche haben keine Abweichung von denen der Controllversuche gezeigt. Fragen wir jetzt, warum wir beide mit gleichem Gift an gleichem Versuchsthier ganz verschiedene Resultate bekommen haben.

(1) Dieses Gewicht bezieht sich auf den Tag der präventiven Injection, woraus die Gabe berechnet wurde.

BESREDKA hat bei seiner ersten Immunisirungsmethode eine Immunität erreicht für eine Dosis, die auf einmal gegeben ein Thier sicher in 24 Stunden oder selbst rascher tödtet, und bei der zweiten aber für solche, die ein Thier in 48 Stunden tödten kann. Wie schon angegeben (siehe oben, S. 72) findet man in seiner Abhandlung überhaupt nur 3 Dosenangaben. Es sind nämlich.

1. 8,8 mgr. pro Kilo tödtet ein Thier innerhalb 24 Stunden.
2. 7,0 » » » » » » in 36 Stunden.
3. 5,0 » » » wirkt nicht tödtend.

Wir wissen ja nicht, ob er diese Dosis durch seine ganzen Versuche als Mass angenommen hat. Wir können aber nicht anders annehmen, denn er hat nie eine andere Dosis angegeben. Wenn dies wirklich der Fall war, so ist es gar nicht unmöglich, dass das Thier bei der zweiten Methode ganz gut eine tödtliche Dosis für 48 Stunden vertragen hat. Wenn man die Resultate von BROUARDEL (Tabelle I) und die von mir (Tabelle II) durchsieht, so wird man gleich finden, wie weit die Angabe von BESREDKA richtig ist.

Ich gehe nicht weiter auf die sogenannte passive Immunisirung von BESREDKA ein, denn durch meine bisherigen Versuche schien eine Immunität gegen Arsenik zu unwahrscheinlich. Nur musss betont werden, dass BESREDKA dabei auch nur eine Immunität für die tödtliche Dosis in 48 Stunden erreichen konnte.

Wir gelangen jetzt zum Schluss zu der Frage der Gewöhnung durch allmählige Steigerung der Dosis. Diese Frage wurde bis jetzt zu oft, aber immer mit Misserfolg, aufgenommen, um sie hier noch einmal zu behandeln. Ich habe seit 4 Monaten an 7 Kaninchen kleine Arsengaben wiederholt und schon 4 davon verloren. Als Todesursache ist zu nennen eine starke Degeneration aller Organe und besonders des Herzens. Die lebenden bekommen jetzt die Dosen zwischen 4,5—5,5 mgr. pro Kilo mit einem Zeitintervall von 5—10 Tagen und zeigen immer noch Diarrhöe und Gewichtsverlust nach jeder Injection.

Die Sectionsbefunde der gestorbenen und die Beobachtungen an den noch lebenden Versuchsthieren nöthigen uns also, vorläufig die Hoffnung der experimentellen Angewöhnung des Arseniks aufzugeben.

Gent, im Februar 1900.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE L'INSTITUT BACTÉRIOLOGIQUE DE MOSCOU.

Sur la propriété antitoxique des couleurs d'aniline

PAR

G. GABRITSCHEVSKY

De nombreuses observations démontrent que les plus puissants poisons des serpents et des bactéries deviennent inoffensifs dans le cas où ils sont introduits dans l'organisme, simultanément ou non, avec certaines substances de propriétés et d'origine différentes.

Au nombre de ces substances nous connaissons d'abord : 1° les antitoxines spécifiques du sang, découvertes en 1890 par BEHRING et KITASATO et étudiées, dans tous leurs détails au point de vue de leur origine et de leur action sur les toxines, par EHRLICH et d'autres savants.

2° Les ferments qui détruisent les poisons avec d'autant plus d'énergie que leur contact avec ces poisons aura été plus prolongé avant leur introduction dans l'organisme.

Ainsi M. GAMALEÏA(1) démontra en 1892 que la toxine diphtérique est détruite par la pepsine, la trypsine et la papaïotine.

Puis, CHARRIN(2), NENCKI, SIEBER, SCHUMOW-SCHIMANOWSKI(3) (1898) trouvèrent aussi que les ferments digestifs sont capables de détruire les toxines bactériennes.

(1) Comptes rendus de la Société de Biol., 1892.

(2) Archives de Physiol. norm. et path. T. X, No 1, 1898.

(3) Centralbl. f. Bact. Nos 19 et 20, 1898.

WEHRMANN (1) constata que de tous les ferments ce sont la ptyaline, la papaïne et la pancréatine qui détruisent le plus promptement le venin.

En 1898 METCHNIKOFF (2) avança la supposition que c'est au moyen d'un ferment oxydant (oxydase), que les toxines bactériennes deviennent inoffensives à l'intérieur des phagocytes.

Enfin 3°, il existe toute une série de substances organiques et inorganiques qui accusent aussi une action neutralisante sur certains venins et toxines; mais, d'après leur nature, ces substances ne peuvent être classées comme antitoxines véritables et non plus comme ferments.

PHISALIX (3) (1897) démontra que la cholestérine, la tyrosine et la bile non seulement rendent inoffensif le venin, mais peuvent encore immuniser l'organisme contre ce poison.

FRASER (4) et puis WEHRMANN (5) confirmèrent l'action neutralisante de la bile par rapport au venin et au sang venimeux des anguilles.

Ensuite, DELEARDE (6) trouve que l'antipyrine rend inoffensives les toxines diphtérique et tétanique.

SALKOWSKI (7) et BOMSTEIN (8) trouvèrent que l'aldéhyde salycilique détruit la toxine diphtérique.

C'est en 1898 que WASSERMAN et TAKAKI (9) ont fait une découverte très intéressante en constatant qu'une émulsion de moelle épinière et de bulbe rend la toxine tétanique inoffensive.

KEMPNER et SCHEPILEVSKI (10) obtinrent les mêmes résultats en mélangeant une émulsion de bulbe avec du poison de botulisme de VAN ERMENGEM. D'après ces auteurs une émulsion de moelle est même capable d'immuniser les animaux si on l'introduit 24 heures avant l'empoisonnement.

KEMPNER et SCHEPILEVSKI trouvèrent en outre que les graisses, la leucitine, la cholestérine, la tyrosine, l'antipyrine et d'autres substances sont également capables de rendre inoffensif le poison du botulisme.

(1) Annales Pasteur. T. XII, N° 8. 1898.
(2) Annales Pasteur. T. XII, N° 4. 1898.
(3) Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1897, p. 1053; 1898, p. 431.
(4) British Med. Journ., 1898, July, 17.
(5) Annales Pasteur. 1897. N° 11.
(6) Archives de Méd. exp., 1897, N° 4.
(7) Berlin. klin. Woch., 1898, N° 25.
(8) *Sur la toxine et antitoxine diphtériques* (en russe). Thèse, 1898. Moscou.
(9) Berl. klin. Woch., 1898, N° 1.
(10) Zeitschr. f. Hygiene. 1898, Bd. XVII, H. 2.

Enfin, dernièrement, a paru l'article de M. STUDENSKI (1), dans lequel il décrit les observations qu'il a faites sur l'action neutralisante du carmin. D'après lui, le carmin ne détruit pas la toxine tétanique, il ne fait que la fixer en vertu de causes purement physiques. L'auteur trouva que les parcelles de carmin sont soumises à la phagocytose, ce qui fait que la destruction de la toxine passe dans ce cas à l'intérieur des leucocytes.

L'an dernier j'ai fait plusieurs expériences concernant l'action des couleurs d'aniline sur les toxines bactériennes. L'étude du sort de ces toxines dans l'organisme, ainsi que l'étude des substances capables de les neutraliser, présentant un grand intérêt, j'ai cru qu'il ne serait pas superflu de communiquer les résultats de mes expériences.

Les recherches faites dans cette direction se présentaient d'autant plus nécessaires que déjà en 1890 le prof. STILLING (2), ayant présenté les couleurs d'aniline comme un moyen antiseptique, en indiqua aussi l'action antifermentative; et de plus, ne savons-nous pas que certains poisons bactériens possèdent les propriétés caractéristiques des ferments, fait pour la première fois démontrée par MM. ROUX et YERSIN.

Notons que toutes les couleurs employées, sauf le Pyoktaninum coer. Merck, nous furent expédiées par GRÜBLER (Leipzig). Nous les fîmes dissoudre dans de l'eau distillée, chauffée à 100°C. Quant aux cobayes, on prit soin de les choisir à poids à peu près égal dans chaque série d'expériences.

Expériences avec la toxine diphtérique.

19 janvier 1899.

I.

MÉLANGES Toxine. Couleurs.	RÉSULTATS DE L'EXPÉRIENCE.
0,1 + 0,5 ClNa à 0,6 %	le cobaye périt au bout de 24 heures.
0,1 + 0,5 Vesuvini à 1 %	» vivant.
0,1 + 0,5 Pyoktanini coer. à 1%	» périt au bout de 36 heures.

II.

0,2 + 0,2 ClNa à 0,6 %	le cobaye périt au bout de 24 heures.
0,2 + 0,2 Chrysoidini à 1 %	» » » 28 heures.
0,2 + 0,2 Vesuvini à 1 %	» » » 24 heures.
0,2 + 0,2 Fuchsini à 1 %	» vivant ; infiltration.
0,2 + 0,2 Pyoktanini coer. à 1 %	» vivant ; infiltration et nécrose de la peau.

(1) Annales Pasteur, 1898, T. XIII, N° 2.

(2) *Anilin-Farbstoffe als Antiseptica*. Strasbourg, 1891.

III.

MÉLANGES	RÉSULTATS DE L'EXPÉRIENCE.
Toxine. Couleurs.	
0,1 + 1,0 ClNa à 0,6 % + Na_2CO_3 0,125 %	le cobaye périt au bout de 30 heures.
0,1 + 1,0 Chrysoidini à 1 % + 0,1 Na_2CO_3	» vivant; infiltration et nécrose.
0,1 + 1,0 Vesuvini à 1 % + 0,1 »	» » » »
0,1 + 1,0 Fuchsini à 1 % + 0,1 »	» » » »
0,1 + 1,0 Pyoktanini à 1 % + 0,1 »	» » » »
0,1 + 1,0 Methyl. coer. à 1 % + 0,1 »	» périt au bout de 72 heures.

IV.

Séparément sous la peau de l'abdomen du côté gauche et du côté droit.

0,15 et ClNa à 6 %	Tous les cobayes périrent à peu près au bout de 24 h.
0,15 et Fuchsini à 1 %	
0,15 et Pyoktanini coer. à 1 %	

Expériences avec la toxine tétanique.

V.

MÉLANGES	RÉSULTATS DE L'EXPÉRIENCE.
Toxine. Couleurs.	
0,003 + 0,3 ClNa à 0,6 %	le cobaye périt au bout de 48 heures.
0,003 + 0,3 Chrysoidini à 1 %	» » » 48 »
0,003 + 0,3 Vesuvini à 1 %	» » » 48 »
0,003 + 0,3 Fuchsini à 1 %	» vivant; pas de phénomènes de tétanos.
0,003 + 0,3 Pyoktanini à 1 %	Id.; id.
0,003 + 0,3 Methyl. coer. à 1 %	le cobaye périt au bout de 48 heures.

VI.

0,003 + 1,0 ClNa à 0,6 %	le cobaye périt au bout de 46 heures.
0,003 + 1,0 Fuchsini à 1 %	» vivant; pas de ph. de tétanos.
0,003 + 1,8 Pyoktanini à 1 %	» » » » »

VII.

Séparément sous la peau de l'abdomen des deux côtés.

0,003 et 1,0 ClNa à 6 %	périrent au bout de 2 jours.
0,003 et 1,0 Fuchsini à 1 %	
0,003 et 1,0 Pyoktanini à 1 %	

Des tableaux ci-dessus, il ressort clairement que : 1° c'est seulement par une quantité déterminée des couleurs que se fera la neutralisation complète des toxines diphtérique et tétanique; 2° que chaque c.c. d'une solution à 1 % de toutes les couleurs examinées (bleu de méthylène excepté) est capable de neutraliser une double dose minimale mortelle de toxine diphtérique (= 0,05), et une dose à peu près égale de poison tétanique.

De plus, ces tableaux nous démontrent encore que l'introduction souscutanée de la toxine et des couleurs, faite séparément, est accompagnée d'une action complètement toxique du poison. L'introduction souscutanée des couleurs d'aniline en quantité de 0,1—1,0 c.c. d'une solution à 1 °/₀ et surtout de celle de pyoktanine et de fuchsine produit chez des cobayes des infiltrations ou bien même une nécrotisation de la peau et du tissu cellulaire. Ces modifications sont également bien prononcées et chez les cobayes qui ont reçu un mélange d'une des couleurs avec la toxine tétanique et chez ceux auxquels on a introduit, dans un but de comparaison, une solution simple de couleur en quantités égales. Par conséquent, on est obligé d'admettre que la fuchsine et la pyoktanine déterminent à elles seules chez des cobayes l'inflammation et la nécrose.

Si on diminue la quantité de pyoktanine, on peut rendre la toxine inoffensive même au moyen de doses si petites (moins de 0,0005 gr.) qu'elles ne peuvent provoquer la nécrose et ne donnent qu'une infiltration plus ou moins considérable suivant la quantité de la couleur. Notons que les deux expériences suivantes (VIII et IX) furent faites avec une toxine tétanique plus faible que celle employée dans des expériences qui avaient été faites à une autre époque.

VIII.

Un cobaye a reçu :

0,005 tox. tét. dilués dans 0,5 c.c. ClNa 0,6 °/₀ c.c.
0,005 » » » » 0,5 » ClNa + 0,1 c.c. Pyoktanine 1 °/₀.
0,005 » » » » 0,5 » » + 0,1 » » 0,1 °/₀
0,005 » » » » 0,5 » » + 0,1 » » 0,01 °/₀

Le cobaye de contrôle périt au bout de 5 jours avec tous les phénomènes typiques du tétanos. Le cobaye ayant reçu la même quantité de toxine avec 0,1 c.c. d'une solution à 0,01 °/₀ de pyoktaniné, par conséquent pas plus que 0,00001 de pyoktanine, présente le phénomène de « laterotonus », mais guérit. Les deux autres cobayes ne furent même pas malades.

L'expérience fut répétée sur des souris blanches (15 à 20 gr.).

IX.

Une souris a reçu :

0,005 tox. tét. + 0,5 c.c. NaCl 0,6 °/₀.
0,005 » » + 0,5 » » + 0,1 Pyoktanine 1 °/₀.
0,005 » » + 0,5 » » + 0,1 » 0,1 °/₀.
0,005 » » + 0,5 » » + 0,1 » 0,01 °/₀.

La souris de contrôle périt au bout de 5 jours et celle qui avait reçu la toxine plus 0,00001 de pyoktanine, présenta pendant quelques jours

une rigidité des muscles dans les extrémités postérieures et quelque gène dans ses mouvements, mais tous ces phénomènes disparurent ensuite; les deux autres souris restèrent bien portantes.

A quoi doit-on attribuer cette action neutralisante des couleurs?

Nous pensions d'abord que c'était à l'acide libre contenu quelquefois dans certaines solutions des couleurs qu'était due cette action, et alors nous ajoutâmes aux couleurs, dans l'expérience III, une petite quantité égale d'alcali, ce qui amena un trouble dans la solution de chrysoïdine. La toxine, qui par elle-même possède déjà une réaction alcaline, étant ajoutée aux solutions alcalinisées des couleurs renforça le trouble dans celle de chrysoïdine et occasionna un léger trouble dans la solution de fuchsine. Les mélanges troubles ci-dessus des couleurs et de la toxine ne furent pas filtrés avant inoculation aux animaux.

Quant aux pyoktanine, vésuvine et bleu de méthylène, ils ne présentèrent pas de trouble visible, à la suite de l'addition d'alcali et de toxine.

Il en résulte, ainsi que du tableau III, qu'il est à peine possible d'expliquer l'action des couleurs sur la toxine par une réaction acide de leurs sels.

Puis, partant de l'idée que dans la vésuvine et la fuchsine nous avons le groupement amidé, groupement capable de se combiner avec les aldéhydes, nous nous sommes adressé aux combinaisons, telles que l'hydroxylamine et la phénylhydrazine, et nous avons examiné si cette sorte de substances possédait la même action neutralisante sur les toxines. Le résultat obtenu fut négatif, comme on en peut juger d'après le tableau suivant :

X.

0,1 tox. dipht. + 1,0 NaCl 0,6 %	le cobaye	périt	dans	34 h.
0,1 » » + 1,0 Phénylhydrazine 0,5 %	»	»	»	23 h.
0,1 » » + 2,0 Hydroxylamine 0,5 % (solut. alcal.).	»	»	»	36 h.

XI.

0,003 tox. tét. + 0,3 NaCl 0,6 %	tous les cobayes périrent au bout de 48 heures avec des phénomènes de tétanos.
0,003 » » + 0,3 Phénylhydrazine 0,5 %	
0,003 » » + 0,3 Hydroxylamine 0,5 % (réaction alcal.).	

Il s'en suit donc que les expériences citées plus haut n'ont pu démontrer la nature chimique de l'action des couleurs sur les toxines; d'un autre côté, l'absence de toute action des couleurs sur les toxines dans les cas où ces couleurs sont introduites séparément sous la peau des cobayes, ne parle pas non plus, paraît-il, en faveur de cette action purement chimique.

Toutefois, on ne peut rejeter complètement cette possibilité, si on prend en considération l'action nocive et nécrotisante qu'exerce la pyoktanine sur les bactéries et sur les tissus de l'organisme.

L'absence de l'action neutralisante de la pyoktanine dans les cas où on l'introduit séparément de la toxine, pourrait être expliquée par le fait que la plus grande partie de la pyoktanine se trouve retenue à l'endroit de l'inoculation et que la toxine échapperait ainsi à l'influence de la pyoktanine dans les autres parties de l'organisme.

On peut ensuite supposer que les couleurs, se précipitant sur des tissus de l'organisme, fixeraient en même temps la toxine sur le tissu souscutané, qui ensuite serait détruit par la voie extra- ou intracellulaire et au moyen des ferments digestifs.

Ainsi, nous voyons que la question du mode d'action des couleurs d'aniline sur les toxines bactériennes reste jusqu'à présent ouverte et exige des recherches ultérieures. Néanmoins, leur action neutralisante, antitoxique, peut être considérée comme prouvée.

Moscou, 10 mars 1900.

Détermination du pouvoir toxique des alcools monoatomiques par la plasmolyse

PAR

A. J. J. VANDEVELDE.

Le nombre des travaux qui ont été publiés sur le pouvoir toxique des alcools est fort considérable; mais par contre on peut avancer, sans trop exagérer, que les expérimentateurs qui ont fait des recherches sérieuses sur cette question si importante est fort restreint. Il en résulte que les données que l'on possède jusqu'à présent, sont entourées de beaucoup de vague, et presque toujours contradictoires.

Pour déterminer un pouvoir toxique, il faut tenir compte de trois facteurs principaux : la nature propre de la substance étudiée, ensuite sa concentration, enfin la variabilité entre les individus soumis aux expériences. Or les recherches qui ont été faites notamment sur la toxicité des alcools, ont toujours porté sur un seul individu ou sur un petit nombre d'individus; il est donc tout naturel que les résultats obtenus sont nécessairement erronés et qu'il faut rejeter les conclusions des travaux exécutés dans de pareilles conditions. J'aurai plus loin l'occasion, en exposant une méthode nouvelle que j'ai fait connaître au 3e congrès flamand des sciences naturelles et médicales(1), de montrer qu'on peut faire abstraction de la variabilité entre les individus, en ne tenant compte que de la nature de la substance

(1) A. J. J. VANDEVELDE : *Onderzoekingen over plasmolyse : bepaling van de giftigheid der alcoholen.* Handelingen van het derde Vlaamsch Natuur- en Geneeskundig Congres, gehouden te Antwerpen op 24 September 1899, 23 pp.

et de sa concentration, toutes autres conditions (température, âge des individus, etc.) étant égales.

Afin de donner une idée des divergences de vues que l'on rencontre dans les travaux qui ont été publiés sur la toxicité des alcools, je citerai les auteurs des mémoires les plus importants en les classant de la manière suivante d'après leurs conclusions générales; je renvoie pour les indications bibliographiques à mon mémoire original.

1° L'alcool éthylique est toxique; l'alcool méthylique et les alcools supérieurs sont plus toxiques que l'alcool éthylique : DUJARDIN-BEAUMETZ et AUDIGÉ, STRASSMANN, RABUTEAU, CHAPUIS, TAYLOR, ALBERTONI, SCHNEEGANS et VON MERING, JOFFROY et SERVEAUX, LANANNA.

2° Les alcools primaires sont moins toxiques que les alcools secondaires, et les alcools secondaires moins toxiques que les alcools tertiaires : SCHNEEGANS et VON MERING.

3° Les alcools à longue chaine carbonique, comme les alcools caprylique et œnanthique, paraissent moins vénéneux que l'alcool éthylique, en raison de leur faible solubilité dans l'eau : KUNKEL, RABUTEAU, DUJARDIN-BEAUMETZ et AUDIGÉ, STERNBERG.

4° Les alcools ne sont pas des poisons; leur action ne doit être envisagée qu'au point de vue hygiénique : OGIER, VON JAKSCH.

5° L'alcool méthylique est moins vénéneux que l'alcool éthylique : POHL, PICAUD.

6° Le pouvoir toxique des alcools supérieurs augmente quand ils sont dissous dans l'alcool éthylique : DRAGENDORFF, STERNBERG, WINDISCH, OGIER.

7° Le pouvoir toxique des boissons alcooliques est dû surtout à la haute teneur en alcool éthylique : SURMONT et DELVAL, STRASSMAN, ALLEN, ZUNTZ.

Sans insister sur les recherches faites avec des plantes, notamment avec des plantules en voie de germination et des bactéries, et dont je donne un résumé dans mon mémoire original, je passe directement à l'examen de ma nouvelle méthode, qui me parait beaucoup plus rationnelle, car elle est basée sur les principes suivants :

1° Emploi d'un nombre considérable d'individus. (Ce principe, utilisé notamment dans l'application de la méthode de GALTON en biologie(1),

(1) A. J. J. VANDEVELDE : *Over den invloed van de grootte der zaden op de kieming.* Bot. Jaarboek, Dodonaea, X, p. 109—131, 1898.

a été appliqué avec succès par le professeur MAC LEOD, de Gand, et ses élèves.)

2° Recherches faites directement sur le protoplasme vivant.

3° Utilisation de la plasmolyse comme moyen de reconnaître rapidement et avec certitude si une cellule est morte ou vivante.

4° Détermination mathématique du pouvoir toxique auquel les auteurs donnent une signification vague et relative.

Après de nombreux essais infructueux, j'ai choisi comme matériel d'investigation les cellules épidermiques de « l'oignon rouge de Brunswick ». Les cellules fort riches en anthocyane sont plasmolysées par une solution saline de concentration déterminée à laquelle on ajoute les alcools à étudier. La plasmolyse ne peut se produire qu'avec des cellules vivantes; dans les cellules de l'oignon rouge, le protoplasme se contracte par plasmolyse en masses rouges très distinctes, tandis que l'intervalle compris entre le corps et la membrane cellulaire reste incolore; l'emploi de colorants, tels que éosine, etc., pour faciliter l'examen des phénomènes est par conséquent inutile.

J'ai déterminé les cas dans lesquels la plasmolyse se produisait normalement, et les cas où la plasmolyse ne se produisait pas ou semblait disparaître après quelques instants (cinq minutes); dans ce dernier cas, en effet, le contenu cellulaire qui pendant un instant a subi la plasmolyse, se trouve fixé, et prend ainsi une forme nouvelle; mais comme la mort survient immédiatement après la plasmolyse, la substance colorante abandonne la vacuole, traverse le protoplasme, et la préparation entière se trouve uniformément colorée en rouge.

Lorsque la plasmolyse persiste durant cinq minutes, elle se maintient même durant trente minutes, à condition, bien entendu, de maintenir intacte la concentration des solutions en empêchant l'évaporation; il suffit dès lors d'examiner les cellules immédiatement après l'addition des réactifs, et puis 15 minutes après le traitement, pour être certain que les cellules sont vivantes ou tuées. Dans les cas douteux, on peut d'ailleurs avoir recours à un autre phénomène, notamment la turgescence qui ne se produit qu'avec des cellules vivantes; seules les cellules plasmolysées vivantes sont susceptibles d'entrer en turgescence par l'action de l'eau pour pouvoir de rechef subir ultérieurement une nouvelle plasmolyse.

Les grandes et les petites cellules des oignons étudiés ne présentent pas la même résistance aux réactifs; la surface des deux écailles extérieures des bulbes présente, surtout du côté extérieur, un épiderme dont les

cellules sont en moyenne trois à quatre fois plus réduites que les cellules épidermiques des écailles extérieures; ces petites cellules sont beaucoup plus résistantes que les autres et doivent être soigneusement écartées.

Les grandes cellules des écailles internes présentent au contraire toutes les mêmes propriétés vis-à-vis des réactifs; pour ainsi dire au même moment elles sont vivantes ou tuées, circonstance fort favorable à l'expérience, en raison du nombre considérable (± 500) de cellules comprises en une fois dans le champ du microscope.

Mes recherches comprennent deux séries : 1° la série d'avril (du 5 au 25 avril 1899), faite avec des oignons cultivés dans ce but au jardin botanique de Gand, et récoltés en août 1898, 2° la série d'août (du 16 août au 10 septembre 1899) faite sur les oignons de même provenance mais récoltés au debut du mois d'août 1899. Comme dans un travail de ce genre, il est de toute importance d'opérer dans les mêmes conditions de température, d'âge des bulbes, etc., les expériences ont été effectuées sans interruption de jours, le plus rapidement possible, dans les délais indiqués ci-dessus dans une salle dont la température offrait peu de variation, d'environ 15—18° en avril et 25° en août.

Les oignons conservés dans une cave fraiche et sèche, furent amenés dans le laboratoire au fur et à mesure des besoins.

Les alcools mis en expérience ont tous été au préalable soigneusement rectifiés; l'alcool éthylique seul n'était pas anhydre, mais était à 94°; les résultats furent ensuite évalués en alcool à 100°. Ont été mis en expérience :

l'alcool méthylique $CH_3\text{-}OH$;
» éthylique $CH_3\text{-}CH_2\text{-}OH$;
» propylique normal $CH_3\text{-}CH_2\text{-}CH_2OH$;
» isopropylique $CH_3\text{-}\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}\text{-}CH_3$;
» isobutylique primaire $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!>\!CH\text{-}CH_2OH$;
» amylique ordinaire $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!>\!CH\text{-}CH_2\text{-}CH_2OH$.

Pour provoquer la plasmolyse, j'ai fait usage de solutions de chlorure de sodium et de nitrate de potassium chimiquement purs. La solution de chlorure de sodium renfermait 100 gr. NaCl au litre; la solution de nitrate de potassium renfermait 172,65 gr. KNO_3 au litre, dose qui la rendait isotonique avec la solution de chlorure de sodium.

Dans la série d'avril, il a été fait usage pour chaque essai de 10 c.c. de solution composée de 5 c.c. de la solution de NaCl et de 5 c.c. d'eau

distillée ou d'un mélange d'eau et des alcools à étudier; la concentration en NaCl restait donc constante, et était de 50 gr. au litre. Dans la série d'août, j'ai employé dans les mêmes conditions 4 et 5 c.c. de la solution de NaCl et 4 c.c. de la solution de KNO_3, les concentrations au litre étaient donc 40 et 50 gr. de NaCl, et de 69,06 gr. de KNO_3.

Pour chaque solution alcoolique préparée, j'ai déterminé si les cellules traitées étaient mortes ou vivantes; j'ai recherché la solution limite pour laquelle la plasmolyse des cellules ne se produit plus, et pour chaque concentration alcoolique la limite à laquelle les cellules sont encore vivantes. J'appelle *solution critique,* la solution renfermant la substance vénéneuse et qui permet encore à la plasmolyse de se produire, et qui par la moindre augmentation de la quantité de la substance vénéneuse ne produit plus de plasmolyse. La définition employée est donc basée sur la méthode de HUGO DE VRIES pour la détermination des coefficients isotoniques au moyen des cellules épithéliales des poils des étamines de la Tradescantia.

Un exemple fera mieux comprendre ce que j'entends par la *solution critique* en toxicologie :

	Solution NaCl en c.c.	Alcool éthylique 94° en c.c.	Eau en c.c.	Volume d'alcool éthyliq. absolu en c.c.	Dans les différents essais.
a	5	2,0	3,0	18,80	plasm., plasm.
b	5	3,0	2,0	28,20	plasm., plasm.
c	5	4,0	1,0	37,60	plasm. o, plasm. o, plasm. disp.
d	5	2,5	2,5	23,50	plasm., plasm., plasm.
e	5	2,9	2,1	27,26	plasm., 1/2 plasm., plasm.
f	5	3,0	2,0	28,20	1/2 plasm., plasm., plasm. 1/2 plasm., plasm., plasm.
g	5	3,1	1,9	29,14	plasm. o, plasm. o, 1/2 plasm., plasm. o.
h	5	3,2	1,8	30,08	plasm. o, plasm. disp,, plasm. disp.

La *solution critique* est la solution *f;* la solution *g* qui renferme 0,1 c.c. d'alcool 94° en plus, ne produit plus la plasmolyse.

Passons aux résultats numériques des expériences, dont je ne donnerai qu'un aperçu très sommaire, en ne citant que les résultats calculés et omettant les quantités employées, qui se trouvent mentionnées au complet dans une série de tableaux insérés au mémoire original. Comme les chiffres

obtenus pour la solution de KNO_3 et de NaCl sont presque toujours les mêmes, je puis me dispenser ici d'insister sur ces détails.

I. — Recherches faites avec un seul alcool.

Seuls les alcools méthylique, éthylique, propylique normal et isopropylique peuvent être soumis à l'expérience, car ils sont directement solubles dans l'eau ou dans des solutions aqueuses.

1. — *Solutions critiques pour un seul alcool.*

ALCOOL	VOLUME °/o DE L'ALCOOL ANHYDRE	
	Série d'avril	Série d'août
Méthylique	40,00	36,00—37,00
Ethylique	28,20	24,44—25,38
Propylique normal	—	11,00
Isopropylique.	21,00	16,00

II. — Recherches faites avec des solutions des différents alcools dans l'alcool éthylique.

Le degré de toxicité des alcools insolubles (alcools butylique et amylique) dans les solutions salines a été déterminé en solution dans l'alcool éthylique. J'ai fait également de semblables dissolutions avec les alcools solubles (alcools méthylique et propylique). Si l'alcool méthylique est moins vénéneux que l'alcool éthylique, et les deux alcools propyliques plus vénéneux, il faut qu'en théorie, l'alcool éthylique devienne moins vénéneux par addition d'alcool méthylique, et plus vénéneux par addition des alcools propyliques. Les recherches ont confirmé cette manière de voir.

2. — *Solutions critiques pour des mélanges des alcools méthylique et éthylique.*

MÉLANGES. — VOLUME °/o		SÉRIE	VOLUME °/o D'ALCOOL ANHYDRE	
Méthylique	Ethylique 94°		Méthylique	Ethylique 100°
20	80	avril	5,800	21,808
		août	5,600—5,800	21,056—21,808
40	60	avril	12,800	18,048
		août	11,200—11,600	16,356—16,920
60	40	avril	20,400	12,784
		août	18,600	11,656
80	20	avril	29,600	6,956
		août	27,200—28,000	6,392—6,580

3. — *Solutions critiques pour des mélanges des alcools propylique normal et éthylique.*

MÉLANGES. — VOLUME 0/0		SÉRIE	VOLUME 0/0 D'ALCOOL ANHYDRE	
Propylique normal	Ethylique 94°		Propylique normal	Ethylique 100°
2	98	août	0,46—0,48	21,187—23,108
4	96	»	0,88	19,852
6	94	»	1,26	18,555
8	92	»	1,60—1,68	17,296—18,160
10	90	»	2,00—2,10	16,920—17,766
20	80	»	3,20	12,032

4. — *Solutions critiques pour des mélanges des alcools isopropylique et éthylique.*

MÉLANGES. — VOLUME 0/0		SÉRIE	VOLUME 0/0 D'ALCOOL ANHYDRE	
Isopropylique	Ethylique 94°		Isopropylique	Ethylique 100°
2	98	avril	0,58	26,714
		août	0,50—0,52	23,030—23,951
4	96	avril	1,08	24,364
		août	0,96—1,00	21,657—22,560
6	94	avril	1,50	22,090
		août	1,38—1,44	20,322—21,206
8	92	avril	2,00	21,620
		août	1,84	19,890
10	90	avril	2,50	21,150
		août	2,20—2,30	18,612—19,458
20	80	avril	4,60	17,296
		août	4,00	15,120

5. — *Solutions critiques pour des mélanges des alcools isobutylique et éthylique.*

MÉLANGES. — VOLUME 0/0		SÉRIE	VOLUME 0/0 D'ALCOOL ANHYDRE	
Isobutylique	Ethylique 94°		Isobutylique	Ethylique 100°
2	98	avril	0,50	23,030
		août	0,48	22,108
4	96	avril	0,92	20,755
		août	0,88	19,852
6	94	avril	1,26	18,555
		août	1,26—1,32	18,555—19,439
8	92	avril	1,68	18,172
		août	1,60—1,68	17,296—18,160
10	90	avril	2,00	16,920
		août	1,90	16,074
20	80	avril	3,60	13,536
		août	3,20	12,032

6. — *Solutions critiques pour des mélanges des alcools **amylique et éthylique**.*

MÉLANGES. — VOLUME °/o		SÉRIE	VOLUME °/o D'ALCOOL ANHYDRE	
Amylique	Ethylique 94°		Amylique	Ethylique 100°
2	98	avril	0,48	22,108
		août	0,42	19,345
4	96	avril	0,84	18,950
		août	0,80	18,048
6	94	avril	1,02	15,021
		août	1,14—1,20	16,672—16,788
8	92	avril	1,20	12,972
		août	1,36	14,701
10	90	avril	1,30	10,998
		août	1,60	13,536
20	80	avril	2,00	7,520
		août	2,00	7,520

Les données résumées dans les 6 tableaux permettent de déterminer le *coefficient critique* de toxicité des alcools étudiés; à cet effet, j'ai pris pour base l'alcool éthylique = 100, et au moyen des valeurs trouvées pour les solutions critiques, j'ai déterminé les *coefficients critiques* en fonction de l'alcool éthylique = 100.

Les coefficients critiques calculés pour les alcools solubles, employés seuls, sont :

ALCOOLS	VOLUME °/o DES ALCOOLS EMPLOYÉS dans les solutions critiques		COEFFICIENTS CRITIQUES	
	Série d'avril	Série d'août	Série d'avril	Série d'août
Méthylique	40,0	36,0—37,0	141,8	141,8—147,3
Ethylique	28,2	24,44—25,38	100,0	100,0
Isopropylique . . .	21,0	16,0	74,5	63,0—65,4
Propylique normal . .	—	11,0	—	43,3—45,0

Les coefficients critiques trouvés pour les alcools employés isolément, permettent de calculer la valeur des coefficients critiques pour les alcools expérimentés en dissolution dans l'alcool éthylique. Ainsi, si la solution critique de l'alcool éthylique renferme 28,2 volume °/o de cet alcool, et si la solution critique pour un mélange d'alcool éthylique et amylique renferme 22,108 volume °/o d'alcool éthylique et 0,48 volume °/o d'alcool amylique, on peut en conclure qu'une quantité de 28,2 — 22,1 = 6,1 vol. °/o d'alcool éthylique possède au point de vue toxique la même action que 0,48 volume °/o d'alcool amylique; et en fonction de l'alcool éthylique = 100, on trouve pour le coefficient critique de l'alcool amylique la valeur de 7,5.

De la sorte, j'ai trouvé le coefficient critique des différents alcools en dissolution.

Les différentes valeurs des coefficients critiques trouvées pour chacune des dissolutions, que j'ai publiées dans mon mémoire complet, donnent comme valeur moyenne les chiffres suivants :

ALCOOLS	SÉRIE D'AVRIL		SÉRIE D'AOÛT	
	Employés seuls	En dissolution	Employés seuls	En dissolution
Méthylique . . .	141,0	121,8	145,4	158,1
Ethylique	100,0	100,0	100,0	100,0
Isopropylique. . .	74,5	33,0	64,6	37,1
Propylique normal .	—	—	44,4	23,0
Isobutylique . . .	—	15,6	—	21,0
Amylique	—	8,1	—	12,2

On peut aussi calculer les coefficients critiques en fonction de l'alcool amylique = 1, mais dans ce cas seulement pour les alcools employés en dissolution ; de la sorte on trouve combien de parties en volume d'un autre alcool correspond au point de vue toxique à un volume d'alcool amylique.

ALCOOLS dissous dans l'alcool éthylique	SÉRIE D'AVRIL	SÉRIE D'AOÛT
Méthylique	15,03	12,95
Ethylique	12,34	8,19
Isopropylique . . .	4,07	3,04
Propylique normal . . .	—	1,88
Isobutylique	1,92	1,72
Amylique	1,00	1,00

Enfin on peut donner une troisième forme à l'échelle de comparaison en faisant comme unité l'alcool méthylique = 1 ; on détermine ainsi combien de fois les alcools supérieurs sont plus toxiques que l'alcool méthylique lui-même.

ALCOOLS	SÉRIE D'AVRIL		SÉRIE D'AOÛT	
	Employés seuls	En dissolution	Employés seuls	En dissolution
Méthylique . . .	1,00	1,00	1,00	1,00
Ethylique	1,41	1,21	1,45	1,58
Isopropylique. . .	1,90	3,69	2,25	4,26
Propylique normal .	—	—	3,27	6,87
Isobutylique . . .	—	7,80	—	7,52
Amylique	—	15,03	—	12,95

La méthode que j'ai décrite et les résultats numériques auxquels elle a conduit permettent de conclure aux faits suivants :

1° Les alcools monoatomiques y compris l'alcool méthylique ont un pouvoir toxique qui augmente avec le poids moléculaire.

2° L'alcool amylique s'écarte considérablement de l'alcool isobutylique au point de vue de sa toxicité. En contradiction avec plusieurs auteurs, notamment DUJARDIN-BEAUMETZ et AUDIGÉ, pour lesquels ces deux alcools ont à peu près le même pouvoir toxique.

3° Les alcools propylique normal et isopropylique dissous dans l'alcool éthylique ont environ un pouvoir toxique double de celui qu'ils présentent quand ils sont seuls.

4° L'alcool propylique normal (primaire) est plus vénéneux que l'alcool isopropylique (secondaire). (En contradiction avec SCHNEEGANS et VON MERING.)

Ce travail, dont le but principal est d'exposer une nouvelle méthode de détermination du pouvoir toxique, sert d'introduction à une série de recherches toxicologiques; j'ai commencé par étudier les alcools monoatomiques, parce que ces substances présentent à l'heure actuelle un très haut intérêt hygiénique et social; j'espère avoir apporté par mes recherches une contribution qui pourra servir de base à de futures discussions.

Je me propose dans la suite d'appliquer cette nouvelle méthode à la détermination du pouvoir toxique d'une série d'autres substances, notamment des essences, des acides, des sels, etc.

Gand, 1 mars 1900.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Breslau

Ueber die Durchgängigkeit der menschlichen Epidermis für Gase.

von

Wilhelm FILEHNE.

A. — Allgemeines.

Es geschieht in Rücksicht auf meine frühere Veröffentlichung(1) : « *Ueber die Durchgängigkeit der menschlichen Epidermis für feste und flüssige Stoffe* » und um anzudeuten, dass die folgenden Mittheilungen sich auf analoge aber mit Gasen angestellte Versuche beziehen, — wenn hier von der Durchgängigkeit der Epidermis sofort die Rede ist. Meine Versuche sollen in Wirklichkeit nur die physikalischen Bedingungen dieser Durchgängigkeit aufklären und sind nicht an menschlicher Epidermis, sondern an Membranen angestellt, welche mit Cholesterinfett durchtränkt und ausserdem mit fettem Oele überzogen sind.

In der That muss ja ein Gas, soll es anders die Epidermis des Menschen durchdringen — sei es in der Richtung von aussen nach innen, sei es in umgekehrter Richtung —, die Fähigkeit haben eine Cholesterinfett-durchtränkte Diffusionsmembran zu durchsetzen.

Die Gase, welche ich zur Prüfung heranzog, waren : Sauerstoff, Stickstoff, Wasserstoff, Kohlensäure, Kohlenoxyd, Schwefelwasserstoff.

Das Princip meiner Untersuchungsmethode war folgendes : Je zwei calibrirte Glasgefässe sind so mit einander combinirt, dass eine (aus Filtrirpapier hergestellte) mit Lanolin durchtränkte Membran ihre

(1) Berlin. klin. Wochenschr., 1898, No 3.

Höhlungen trennt. In das eine Gefäss wird das eine, in das andere ein anderes Gas — beide feucht — eingeleitet. Beide Gefässe tragen (ebenfalls calibrirte) Quecksilbermanometer. Meist sind für jeden solchen Diffusionsversuch zwei derartige Doppelapparate benutzt: bei dem einen diffundiren die beiden Gase ohne weitere Zuthat gegen einander; beim anderen ist in dem einen der beiden Gefässe ein volumetrisch gemessenes Quantum der wässrigen Lösung einer Substanz vorhanden, welche das vom anderen Gefässe her herüber diffundirende Gas chemisch bindet. Von Zeit zu Zeit wird an den Manometern der Gasgefässe der Quecksilberstand abgelesen und gleichzeitig der (atmosphärische) Barometerstand und die Temperatur des Diffusionsapparates bestimmt. Aus den so gewonnenen Zahlen wird unter Zugrundelegung der Calibrirung der Gefässe das auf 0°C. und 760 mm. Hg Barometerstand reducirte Volumen der in den Gefässen enthalten Gasgemenge berechnet.

Wo eine absorbirende Flüssigkeit im Systeme auf der einen Seite sich befindet, erhält man die Menge des von der andere Seite her übergetretenen und dann absorbirten Gases, wenn man die Verminderung *der Summe* beider Gasvolumina im Vergleiche zum Anfangswerte beachtet. Der Betrag des gegen-diffundirten Anteils des anderen Gases — (für welches also keine absorbirende Flüssigkeit auf der entgegengesetzten Seite aufgestellt ist), — findet man aus der Abnahme des Volumens dieser Seite, oder der *relativen* Volumenszunahme der anderen Seite (d. h. also nach Abzug des absorbirten Anteiles).

Da nun aber jeder Versuch mit Absorption der diffundirten Menge des einen Gases die Diffusion *dieses* Gases gegen ein Vacuum bedeutet, so wurde — wie bereits erwähnt — stets noch ein sonst ganz ebenso eingerichteter Versuch, aber ohne Gasabsorption, (ohne absorbirende Substanz) eingerichtet.

Hierbei musste es von Interesse sein zu sehen, ob und wie bei ungestörter gegenseitiger Durchdringung anfangs das eine Gas schneller als das andere durchträte und wie schliesslich das Gleichgewicht einträte, und jede erkennbare Diffusion zum Stillstand bringe.

Im Einzelnen gestaltete sich die Versuchseinrichtung in der Hauptsache folgendermassen.

Hierbei bemerke ich, dass ich im Fortgange der Versuche einige Aenderungen in der Technik vorgenommen habe : so hatte ich anfangs meine Glasapparate unter Wasser versenkt (durch Bleigewicht niedergehalten) um die Temperatur des Systems (nach Umrühren des Wassers) durch Ablesen der Temperatur des Wassers zu bestimmen. Später habe ich aus Gründen, deren Erörterung zu weit führen würde, die Apparate in einem sehr grossen (für grössere Säugetiere bestimmten) Thermostaten

bei einer durch einen Thermoregulator auf 21°,5 bis höchstens 23°,0C. (meist nur 22°,5) gehaltenen Temperatur gesetzt und die Ablesungen durch die (doppelte) Glaswandung des Thermostaten hindurch, vorgenommen. Der Diffusionsappart selbst, angefertigt von der Firma ROBERT MÜLLER in Essen a. d. R., ist in beigegebener Figur bezüglich seiner Einrichtung

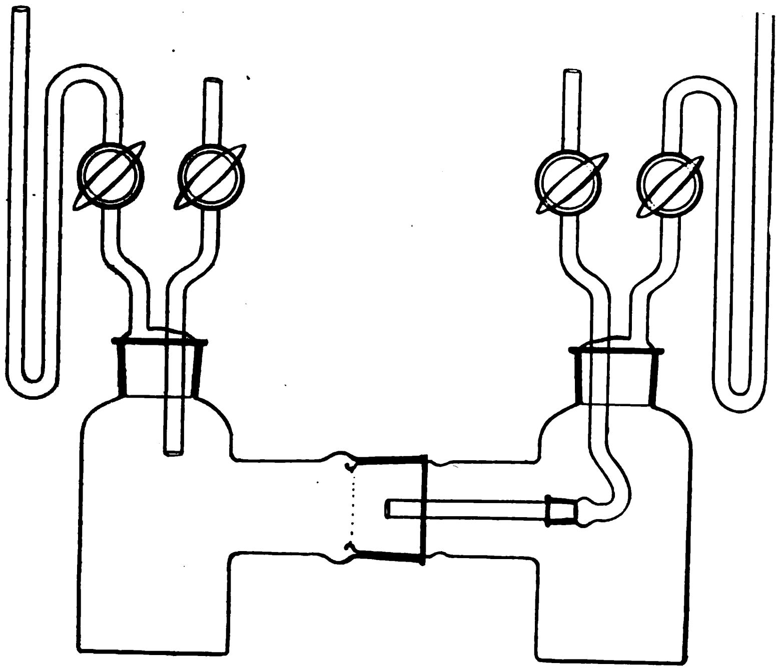


Fig. 1.

erkennbar. Die beiden Glasgefässe können durch Ineinanderschieben ihrer Tuben, welche (zu einander passende) Schliffe tragen, (unter Benutzung der GEPPERT'schen Schliffschmiere) luftdicht verbunden werden, nachdem über das offene, geeignet geformte Ende des inneren Tubus eine Filtrirpapiermembran gebunden und in eben zum Schmelzen gebrachtes wasserfreies Lanolin getaucht war. Es wurde so tief eingetaucht, das überall zwischen Filtrirpapier und Glas sich Lanolin befand und dass die Fältelungen des Papiers keine offenen Communicationen bilden konnten, vielmehr war alles mit Lanolin ausgefüllt; durch ganz leichtes Abschleudern nach dem Eintauchen entfernte man das überflüssige — noch flüssige — Lanolin; nach der Erstarrung des Lanolins wurde die äussere Fläche ganz leicht mit Olivenöl bestrichen. Die wiederholentliche mittels eines Mikrometerschrauben-Maasses gemessene Dicke unserer Membranen betrug stets 0,25 mm. Doch mögen gelegentlich — zufällig — auch einzelne

nicht controllirte Membranen durch Hängenbleiben eines Tropfens Lanolin dicker ausgefallen sein. Bevor die Manometer mit Hg gefüllt sind und während die Hähne (gleichfalls mit GEPPERT'scher Schmiere gedichtet) noch offen stehen, kann man wie ein Blick auf die Figur zeigt, aus einem Gasentwickelungsapparate oder Gasometer das gewünschte Gas (im Mittel fasste jedes der vier von mir benutzten Gefässe etwa 100 c.c.) vom geraden, steilen Rohre her (also nicht vom Manometer her) in die beiden Gefässe einleiten und durchleiten und diese so unter Verdrängung der Luft füllen. Nachdem alle Luft sicher verdrängt ist, wird in das Manometerrohr Quecksilber gethan, der andere Hahn dann geschlossen und der Apparat von Gasometer (resp. Entwickelungsapparate) abgenommen; der Ueberdruck des Hg wird durch kurze Hahnöffnung fast — aber nicht ganz — ausgeglichen, wobei keine Luft eindringt, sondern nur Gas ausströmen kann. Die eventuell einzubringende absorbirende Flüssigkeit war in volumetrisch abgemessener Menge — 10 c.c. — vor der Gaseinleitung in das Gefäss gethan. Die äussere und innere Schlussdichtigkeit des Apparats wurde stets controllirt.

Einiges sei über die Fehlerquellen meiner Methode angeführt. Bei den äusserst geringen Schwankungen der Temperatur, die mein System in den Versuchen erfuhr, darf die Ungenauigkeit meiner Volumsbestimmungen, soweit sie durch Ausdehnung und Zusammenziehung von Glas und Quecksilber veranlasst wird, vollkommen vernachlässigt werden. Anders liegt die Sache mit dem Ablesungsfehlern. Die Ablesung erfolgte nicht durch ein Fernrohr, auch nicht unter Benutzung eines am Manometer verschiebbaren Spiegels, sondern vom blossen Auge. Wäre die Aufstellung meines Apparates eine bleibende stets wieder zu benutzende Einrichtung — und nicht blos eine ausschliesslich für diese Versuche bestimmte gewesen, so würde ich unter allen Umständen die Aufstellung so bewirkt haben, dass er in die übrige Einrichtung des gasanalytischen Instrumentariums eingereiht, eine genauere Ablesung ermöglichte. Wie die Dinge aber lagen, hatte ich mir die Frage vorzulegen, ob dies denn für die vorliegenden Versuche überhaupt nötig sei. Diese Frage musste ich verneinen. Bei einiger Uebung schwankten die Notirungen an einer ins (dünnwandige) Manometerrohr selber eingeätzten Scala um weniger als einen halben Millimeter, was in der Rechnung nur kleine Bruchteile eines c.c. ausmachte, während es sich in den Versuchen um Aenderungen handelte, die bis zu 7 c.c. und darüber betrugen. — Das Hängenbleiben des Quecksilbers im Manometer konnte ähnliche Fehlergrössen liefern; so gut es ging wurde durch Erschütterung des ganzen Apparates ein guter

Meniscus hergestellt; aber auch hier wären die Fehler gegen die thatsächlich beobachteten Ausschläge zu vernachlässigen. Da ferner die Quecksilberkugel des Thermometers, welches in den Thermostaten hineinreichte, und unser Diffusionsapparat nicht in unmittelbare Nähe zu einandergebracht werden konnten (dies lag in der Einrichtung des Thermostaten), so ist ein geringer Fehler in der Temperaturablesung möglich; aber auch dieser giebt bei den geringen Temperaturänderungen, die überhaupt in Frage kommen *können* (Zehntelgrade), nur Bruchteile eines c.c. Die Ablesungen am Barometer waren absolut genau.

Dass die besprochenen Fehlerquellen in der That zu vernachlässigen sind, ergiebt folgende Beobachtungsreihe. Die beiden Gefässe werden so wie oben beschrieben vorbereitet und beide mit Luft gefüllt gelassen. Die beiden Gefässe werden im gemeinsamen Schliff vereinigt. Durch Eingiessen von Quecksilber wird nach Abschluss des anderen Hahns in dem Gefässe ein Ueberdruck erzeugt, der durch kurzes Oeffnen dieses anderen Hahnes bis auf + 9 mm. Hg im Gefäss N° 1, und bis auf + 7 mm. Hg in Gefässe N° 2 verringert wird.

TABELLE I.

Stunden seit Beginn des Versuchs	Barometerstand	Temperatur ° Celsius	Gefäss N° 1 Manometer mm. Hg äusserer Schenkel	Gefäss N° 1 Manometer mm. Hg innerer Schenkel	Gefäss N° 2 Manometer mm. Hg äusserer Schenkel	Gefäss N° 2 Manometer mm. Hg innerer Schenkel
0	750,5	22,0	45	36	36	43
18	754,0	22,9	45	36	36	43
40	764,0	21,8	37,5	43,5	43	36
91	756,5	22,5	43	38	38	41

Wie aus dem Spielen der Manometer ersichtlich, wurde die abgesperrten Luftvolumina beiderseits in Folge des Wechsels in Barometerstand und Temperatur erst comprimirt und dann wieder vom äusseren Ueberdrucke befreit. Es beweist das Verhalten der Manometer die Schlussdichte unserer Schliffe und es werden gleichzeitig die etwaigen von derartigen Druckänderungen abhängigen Fehlerquellen geprüft. Die Volumensberechnung mittels der gewonnenen Zahlen liefert (unter Zugrundelegung der Calibrirung unserer Gefässe) folgende Werthe:

TABELLE II.

Stunden seit Beginn des Versuchs	Gang des Binnendrucks	Gefäss N° 1 in c.c.	Gefäss N° 2 in c.c.
0	+	99,54	102,84
18	+	99,63	102,92
40	—	99,25	102,68
91	+	99,47	102,77

Unsere Messungen ergeben also immer wieder fast genau die gleichen Luftmengen wie zu Anfang des Versuches. Es gestalten sich die Resultate also so, dass ihre Unrichtigkeit nur Bruchteile eines c.c. betragen; und somit war die Brauchbarkeit unserer Apparate, die Güte ihrer Schliffe, die Luftdichtigkeit den Schwankungen des Luftdrucks gegenüber und die Zulänglichkeit unserer Ablesungsmethoden erwiesen, sobald die Ausschläge mindestens 1/2 c.c. betragen würden.

Eine unerhebliche Fehlerquelle ist übrigens für die Messungen der Volumina dadurch gegeben, dass unsere Membran sich in der einen Richtung vorbaucht, sobald (z. B. infolge wesentlich ungleicher Diffusion der beiden untersuchten Gasarten) der Druck in den beiden Gefässen sehr wesentlich ungleich wird. Zwar hätte ich — sehr zu Schaden der bequemen Handhabung — die Membran durch Drahtgerüste stützten können, indess : *gerade wenn* sich die Membran vorbauchte, so waren eben ungeheuere Druckunterschiede gegeben, die dann in der Rechnung doch immer nur um ein geringes *zu klein* nie aber zu gross erschienen, hauptsächlich aber : das Experiment war dann doch gelungen, die Frage entschieden. Und der Fehler war überdies in maximo sehr klein : es kam nie vor, dass die Gipfelhöhe der Ausbauchung gegen die Gleichgewichtslage der Membran den Wert von 2 mm. erreichte; der Halbmesser der Membran war 1 centim. Aber selbst wenn — was der Natur der Sache nach unmöglich war, die Membran bis zu einer Halbkugel, also um 10 mm. vorgebaucht gewesen wäre, so würde der Fehler erst (Halbkugelinhalt) gleich 2,094 c.c. betragen haben. In Wirklichkeit konnte von diesen Werten nur ein Bruchteil in Frage kommen, der gegenüber den gerade in diesen Fällen mächtigen Ueberdrucks so grossen Volumensunterschieden so verschwindend ist, dass selbst 2 c.c. wenig bedeutet hätten. Thatsächlich liegt die Grösse stets unter 0,2 c.c.

Aber unsere Methode enthielt, sobald andere Gase als « Luft » in die Apparate kamen, noch andere Fehlerquellen und zwar solche von grosser Tragweite, wenn diese Gase diffusibel sind, wie aus den Resultaten meiner Versuche hervorgeht.

Die eine Fehlerquelle ist in der Unvollkommenheit gelegen, mit welcher die zur Absorption eines übergetretenen Gases bestimmten Flüssigkeiten sich dieser Aufgabe entledigten : ein energisches Schütteln vertrugen unsere Apparate in Folge ihrer Construction nicht; und ohne energisches Durchschütteln nimmt z. B. alkalische Pyrogallollösung den Sauerstoff aus einem über ihr stehenden Gasgemenge auch nicht annährend genügend geschweige denn quantitativ auf. Freilich : Kohlensäure dürfte

wohl von Kalilauge völlig absorbirt worden sein; aber auch Schwefelwasserstoff entzog sich der vollständigen sofortigen Beschlagnahme durch Bleiacetatlösung, indem er auf dieser ein Häutchen von Schwefelblei bildete, das nur langsam den H_2S hindurchliess. Noch schwieriger war es Kohlenoxyd zu fangen : das hierzu verwendete Blut nahm nur kaum nachweisbare Spuren auf. Für den Schwefelwasserstoff war diesen Unzulänglichkeit nicht schwer zu begegnen. Durch wiederholtes gelindes Umschütteln liess sich wohl der über der Bleiacetatlösung jedesmal befindliche H_2S wenn nicht quantitativ so doch zum grössten Teile einfangen. (Wir werden bei Besprechung einer anderen Fehlerquelle erkennen, dass wir auch dann nicht allem thatsächlich übergetretenen H_2S hierbei begegnen). Man kann dann — und ich verfuhr so — durch Wägung des Schwefelbleies die Menge des übergetretenen Gases, soweit es eingefangen ist, zahlenmässig bestimmen. Freilich empfiehlt es sich dann auf die Volumensbestimmung der in den beiden Gefässen befindlichen Gasgemenge zu verzichten, da beim Schütteln sehr wohl einer der sieben Schliffe unseres Apparates auf Augenblicke undicht geworden sein könnte; für die Bestimmung durch Wägung würde diese unbeabsichtigte Lüftung eine minimale scheinbare Verminderung der Diffusionsfähigkeit des H_2S ergeben, und wir müssen daher sagen, dass *mindestens* die ermittelte Menge H_2S in z. B. 24 Stunden durch die Membran diffundirt sei; die Ermittelung, wie viel Luft ev. im Austausch hierzu in umgekehrter Richtung gegangen sei, müssen wir dann anderen Versuchen überlassen. In einem derartigen 20 Stunden dauernden Versuche (1) fand sich an Schwefelblei, welches auf gewogenem Filter gesammelt und von allem Bleiacetat durch sorgfältiges Auswaschen (bis das Waschwasser mit H_2S-Wasser keine Reaktion mehr gab) befreit war, 0,0356 gr., was einem S-Gehalte von 0,00477 gr., oder einer H_2S-Menge von 0,00506 gleich 4,3 c.c. entspricht, die also das Mindeste sind, was durch die 2,44 qcm grosse, kreisrunde (Durchmesser 18 millim.) Membran in 20 Stunden gegangen ist. Dies ergiebt für 24 Stunden pro 1 qcm ca 1,9 c.c. H_2S.

In den folgenden Versuchsergebnissen zeigt sich aber eine neue und sehr erhebliche Fehlerquelle : wie nämlich die mit Cholesterinfett getränkte Membran den Gasen z. B. dem H_2S den Durchtritt gestattet, so entweicht ein solches Gas auch durch die in unseren 7 Schliffen befindliche

(1) Der H_2S wurde zur Controlle auch aus Antimonsulfid — also frei von H dargestellt; wo eine Beimengung von H belanglos war, diente Schwefeleisen zur Gewinnung des H_2S.

Schliffschmiere. Ist doch diese Schmiere ähnlich wie die Fette unserer Membran zusammengesetzt : sie besteht aus Wachs, Paraffin und Colophonium. Dass dieses Entweichen wirklich statt hat, zeigt folgender Versuch : Gefäss 1 wird nur mit Luft, Gefäss 2 nur mit H_2S gefüllt und in den Thermostaten nach sorgfältigstem Einpressen aller Schliffe gebracht. Die Volumensberechnung ergibt unter Zugrundelegung der beobachteten Werte und der Calibrirung folgendes :

TABELLE III.

Stunden seit Beginn des Versuchs	(Luft) Gefäss N° 1 c.c.	(H_2S) Gefäss N° 2 c.c.
0	99,34	103,46
24	100,70	100,89
48	99,03	98,32
68,5	99,79	95,43

Da hier keine absorbirende Flüssigkeit anwesend war, so hätte sich genau so wie in unseren obigen Versuchen, in denen Luft auf beiden Seiten sich befand (Tabelle I und II) die *Summe* der beiden Volumina in Gefäss N° 1 und N° 2 constant bleiben müssen. Dem etwaigen Unterschiede der Diffusionsfähigkeit hätte sich anfangs auf der Seite des diffusibleren Gases eine Volumensverminderung zeigen müssen, der auf der Seite des minder diffusiblen Gases eine Volumenszunahme genau gleichen Betrages zu entsprechen hätte; bei genügend langer Beobachtung hätte dann dieser Volumensunterschied sich wieder ausgleichen müssen und es hätte sich allmählich auf beiden Seiten die Anfangsvolumina zu zeigen gehabt und sich in beiden Gefässen eine Mischung beider Gase zu gleichen Teile vorfinden müssen (wir setzen voraus, dass beide Gase diffusibel sind). Addiren wir nun zuvörderst in obigem Versuche (Tab. III) für jede Beobachtungszeit die Volumina von Gefäss 1 und 2, so erhalten wir folgendes : es waren im ganzen Systeme vorhanden zu Beginn :

	202,80 c.c.
nach 24 Stunden :	201,59 »
» 48 »	197,35 »
» 68,5 »	195,22 »

Es sind also verschwunden aus unserem Systeme :

in 24 Stunden	1,21 c.c.
» 48 »	5,45 »
» 68,5 »	7,58 »

Das bedeutet aber nicht etwa, dass nicht mehr als 7,58 c.c. H_2S

verschwunden sind. Vielmehr ist es selbstverständlich, dass ebenso gut wie Gas durch die Schliffschmiere hinaus diffundirt auch Gas (Luft) von aussen hereindiffundiert in dem Masse als dieses äussere Gas (Luft) diffusibel ist. Dementsprechend ist dann also der Verlust an H_2S um genau den Betrag grösser, um welchen Luft seine Stelle im System ausgefüllt hat, und ebenso versteht es sich von selbst, dass H_2S nicht bloss aus dem Gefässe N° 2 (dem H_2S-Gefässe) entwischt ist, sondern dass auch der durch die Membran hindurch in das Luft-gefüllte Gefäss N° 1 hineindiffundierte H_2S-Anteil zu einem Teile durch die die Schliffe dieses Gefässes erfüllende Schmiere entwichen ist. Unter Berücksichtigung dieser Erwägungen kann man aus der Tabelle III einiges über die Diffusionsvorgänge zwischen Luft und H_2S ableiten (wobei sogleich erwähnt werden möge, dass zwei andere Versuche ganz genau das Gleiche ergeben haben). Fassen wir zunächst nur das ins Auge, was sich innerhalb der ersten 24 Stunden geändert hat. Entwichen ist nach aussen mindestens 1,21 c.c. H_2S. Im H_2S-Gefässe (N° 2) hat der Inhalt in dieser Zeit *ab*genommen von 103,46 c.c. auf 100,89 das ist um 2,57 c.c. Im Luftgefässe (N° 1) hat der Inhalt *zu*genommen um 1,36 c.c. (von 99,34 auf 100,70). Hieraus geht unzweifelhaft hervor, dass mindestens 1,36 c.c. H_2S die hier 3,1415 qcm grosse Membran passirt haben müsse. Da aber auch ein entsprechender Anteil H_2S durch die Schliffe von N° 1 entwichen ist, so ist dieser Betrag zu niedrig gegriffen; sobald sich ferner zeigen wird, dass in 24 Stunden durch ebensolche Membran etwa 0,66 c.c. Luft diffundiren, ist die Menge H_2S um ebenso viel grösser (also auf rund 2 c.c.) anzusetzen, denn alsdann ist an die Stelle der aus dem Luftgefässe (N° 1) in das Gefäss N° 2 (in die H_2S-Atmosphäre) übergetretene Luft ebenso viel H_2S getreten. Es verhält sich also die Menge des durch die Membran übergetretenen H_2S zu der eben dort passirten Luft etwa wie $2 : 0,66 = 3 : 1$. Alsdann ist der Verlust im Gefässe N° 2 nicht nur 2,57 c.c., sondern da hier durch die Membran 0,6 Luft und durch die Schliffe auch Luft hereingekommen sein muss, so ist dieser Verlust an H_2S als um ebenso viel grösser zu bezeichnen.

Betrachten wir jetzt in Tabelle III den weiteren Gang der Volumensänderung in beiden Gläsern während weiterer 2 Mal 24 Stunden, so sehen wir, dass in dem Gefässe N° 2 (H_2S) der Inhalt auch fernerhin sich um 2,5 resp. 3,0 c.c. pro Tag vermindert — dass also aus dem noch reichen Vorrate (ca 100 c.c.) H_2S durch die Membran hindurch und durch die Schliffe entweicht. Aber im Gefäss N° 1 (Luft) — und dies ist auch in anderen Versuchsreihen zu Tage getreten —, *sinkt* nunmehr das Volumen,

während es in den ersten 24 Stunden gestiegen war. Es entweicht also aus dem nunmehr an H_2S reich gewordenen Luftgefässe mehr H_2S nach aussen und mehr Luft durch die Membran als H_2S aus dem verarmenden Vorrate im Gefäss N° 2 eintritt. Die folgende Tabelle, IV, gibt eine andere Versuchsreihe, die mit 2 anderen Gefässen angestellt wurde.

TABELLE IV.

Stunden seit Beginn des Versuchs	(Luft) Gefäss N° 3 c.c.	(H_2S) Gefäss N° 4 c.c.
0	98,295	104,70
17	99,33	102,65
42	96,34	101,65

Auch hier die gleiche Erscheinung. Aus dem H_2S-Gefässe entweicht H_2S. Das Volumen des Luftgefässes nimmt in den ersten 24 Stunden zu, offenbar weil mehr H_2S eintritt als Luft austritt. Dann aber nimmt das Volumen ab, weil jetzt mehr H_2S entweicht und Luft durch die Membran austritt, als H_2S eintritt.

Legen wir jetzt der Betrachtung von Tabelle III und IV die durch Wägung sicher gestellte Thatsache zu Grunde, dass durch unsere (stets aus gleichem Materiale in gleicher Weise hergestellten) Membranen pro qcm, in 24 Stunden (mindestens) 1,9 c.c. H_2S hindurchpassiren, falls jenseits sich ein H_2S-Vacuum befindet.

Da die Fehler, wie wir sahen, soweit sie dadurch bedingt sind, dass der H_2S durch die Schliffe hindurch ausbricht, in der ersten 24 Stunden vernachlässigt werden können, dagegen nach mehr als 24 Stunden immer grösser werden, sodass sogar das Volum im Luftgefässe (N° 1, resp. N° 3) trotz des Eintritts neuer Mengen H_2S nicht mehr zunimmt, sondern abnimmt, — so empfiehlt es sich hauptsächlich die Zahlen der ersten 24 Stunden zu benutzen. Aus später mitzuteilenden Erfahrungen wird sich ferner ergeben, das bei unserer Einrichtung die Gase (in 24 Stunden) in etwa doppelt so grosser Menge hindurchdiffundiren, wenn es gelingt auf der anderen Seite ihren Partiardruck auf 0 zu erhalten (wenn man sie stets sofort drüben verschwinden lässt) als wenn sie jenseits sich anhäufen.

Wir können daher annehmen, dass etwa die Hälfte der erwähnten 1,9 c.c. = 0,95 c.c. H_2S pro qcm im Versuche der Tabelle III und IV in 24 Stunden passirt sind. Das würde bei unseren Membranen, die im Systeme der Gefässe 1 und 2, sowie an Gefäss 3 und 4 den Flächeninhalt von 3,14 15 qcm haben, in 24 Stunden einen Uebergang von etwa 2,985 c.c. H_2S bedeuten. Nun hat sich in Tabelle III der Inhalt des (H_2S-) Gefässes

N° 2 in dieser Zeit nur um 2,57 c.c. vermindert; ausserdem ist aber noch ein Theil H_2S auch schon in dieser Zeit durch die Schliffe des (H_2S-) Gefässes N° 2 entwichen : es muss also weit mehr als (2,985 minus 2,57 =) 0,415 Luft in das H_2S-Gefässe (N° 2) eingetreten sein; es bliebe also noch Raum für die 2/3 bis 1 c.c. betragende Luftmenge, deren Diffusion durch die Membran wie bereits angedeutet aus anderen Versuchen sich ergeben wird.

Dieses Beispiel möge genügen um zu zeigen, eine wie beträchtliche Fehlerquelle in der Durchlässigkeit der Schliffschmiere gegeben ist, sobald im Glasgefässe nicht Luft, sondern ein diffusibles Gasgemenge oder einzelnes Gas enthalten ist. Aber was verschlägt dies?! Das ist ja das Experiment, das wir gerade anstellen wollten : Wir wollten ja ermitteln ob und in welchem Maasse die Gase durch Fette hindurchdiffundiren, d. h. sich zunächst in Fett lösen, in ihm sich verbreiten und auf der anderen Seite der Fettschicht in Diffusionsverkehr mit der angelagerten Atmosphäre treten, und wir wollten ja erfahren, ob sich die verschiedenen Gase hierin verschieden verhalten; freilich sollte man meinen : alles dieses hätte ja durch einfache Löslichkeits- (Absorptions-) Versuche z. B. mit Lanolin ermittelt werden können. Für die flüssigen und festen Substanzen hatte ich s. Z. (l. c.) diesen Weg thatsächlich benutzt. Aber gerade für Gase schien die Benutzung der Diffusion, des Durchtritts der Gase durch eine die Epidermis vorstellende Cholesterinfettgetränkte Membran anschaulicher, überzeugender. Ob z. B. aus dem Capillarblute der Haut Kohlensäure durch die Epidermis hindurch zur umgebenden Luft (CO_2-Vacuum), — ob Schwefelwasserstoff oder Kohlensäure aus der umgebenden Luftraume oder Badewasser durch die Epidermis zu den Nervenendigungen und zum Blute gelangen können, sind Fragen die anschaulicher durch Benutzung einer der Epidermis analog gearteten Diffusionsmembran als durch Bestimmungen der Lösungsvermögens des die Membran durchtränkenden Fettes zu Erörterung gelangen. Ueberdies wird sich zeigen, dass Lanolinlöslichkeit und Diffusionsgrösse, auf die es in dieser Frage doch hauptsächlich ankommt, durchaus nicht Identitäten sind.

B. — Die Resultate der Versuche im Einzelnen.

1. Schwefelwasserstoff gegen Luft.

Die in Tabelle III und IV gegebenen Zahlen gestatten nach dem was soeben erörtert wurde ohne weiteres folgende Schlüsse : H_2S geht sowohl durch die Schliffschmiere als durch unsere Lanolin-getränkten Membranen reichlich hindurch; es wurden an ein Vacuum ca 2 c.c. pro

qcm in 24 Stunden abgegeben. Dass Luft in umgekehrter Richtung in das H_2S-Gefäss hineindiffundire, ist zwar erwähnt aber von uns noch nicht nachgewiesen. Zweifellos bewiesen ist schon, dass Luft wenn überhaupt jedenfalls weniger diffusibel als H_2S ist, denn dies geht aus dem Substanzverluste des Gesammtsystems hervor.

Die folgende Tabelle, V, gibt einen Versuch, in welchem H_2S aus Gefäss N° 2 in das mit Luft gefüllte Gefäss N° 1 zu diffundiren hatte, in welchem aber ausser Luft noch 10 c.c. Bleiacetatlösung sich befand.

TABELLE V.

Stunden seit Beginn des Versuchs	(Luft + 10 c.c. Bleiacetat-Lösung) Gefäss N° 1 c.c.	(H_2S) Gefäss N° 2 c.c.
0	91,054	102,98
17	90,434	102,28
42	88,156	99,715
63	86,96	96,92

Wie man sieht hat sich das Volumen der « Luft » im Gefässe N° 1 in den ersten 17 Stunden um 0,62 c.c., in weiterem Fortgange des Versuches in 63 Stunden um *4,094* c.c. vermindert. Es sind also 4 c.c. Luft aus dem Gefässe N° 1 verschwunden. Unsere Tabelle I hat uns gelehrt, dass Luft aus dem Gefässe nie nach der äusseren Luft hin entweicht, sie kann also hier nur nach der H_2S-Atmosphäre hin, d. h. durch die Membran hindurch, gegangen sein.

Die Summe der beiden Volumina im Beginne des Versuchs war (91,054 + 102,98 c.c. =) *194,034 c.c.;* nach 63 Stunden beträgt die Summe der Volumina im Gefäss 1 und 2 nur noch (86,96 + 96,92 =) *183,88 c.c.* Es sind also verschwunden an Volumen (194,034 — 183,88 =) *10,154 c.c.* Da aber H_2S auch durch die Schliffschmiere des Gefässes N° 2 verschwunden, also doch auch Luft von aussen hereindiffundirt ist, so ist genau so viel mehr H_2S hinausgedrungen als in N° 2 Luft vorhanden ist, die nicht aus Gefäss N° 1, sondern von aussen hereingedrungen ist. Es ist also wesentlich mehr als 10 c.c. an H_2S aus Gefäss N° 2 entwichen und zum Teil nach aussen entwischt zum Teil in der Bleilösung verhaftet. Sonach verhält sich die Menge der diffundirten Luft zu der Menge des diffundirten H_2S wie $4 : > 10 = 1 : > 2,5$ (weiter oben hatten wir vorläufig das Verhältnis von *ungefähr* 1 : 3 abgeleitet). Es ergibt sich auf diese Weise, dass H_2S wesentlich mehr als 2 1/2 Mal so leicht durch die Membran diffundirt als « Luft » (wobei etwaige Ungleichheiten in der Diffusibilität von O und N vorläufig beiseite gelassen werden). Und dies

ist immerhin ein interessantes positives Ergebnis. Aber da die Menge der in das H_2S-Gefäss von aussen eingedrungene Luft unbekannt bleibt (eine nachträgliche gasanalytische Untersuchung der in unseren Gefässen vorhandenen Gasgemenge ist der Construction des Apparates nach unausführbar), so ist hier die wahre Grösse der diffundirten H_2S-Menge ebenso unbekannt, d. h. es ist nur der *Mindestwert* bekannt. Sicher ist aber die durch die Membran gegangene « Luft »- Menge. Ueber die Zeitverhältnisse des Durchganges ist nun folgendes zu sagen : Die Lanolinschicht, welche von den Gasen zu durchsetzen ist, hat eine gewisse Dicke. Wenn ein Gas neu an die eine Fläche der Membran herantritt, so dürfte es eine gewisse Zeit z. B. a Stunden dauern bis sich die Lanolinschicht in ihrer ganzen Dicke, bis sich also dieser Cylinder in seiner ganzen Länge mit jenem Gase überhaupt imprägnirt hat; dann dauert es wieder eine Zeit z. B. b Stunden, bis völlige Sättigung eingetreten ist. Es wird also a Stunden dauern, bis überhaupt von dem Gase etwas in das andere Gefäss übertreten kann, und a + b Stunden bis das Maximum des Diffusionsvorganges erreicht ist. Die spätere Abnahme und der finale Stillstand nach erfolgtem Ausgleiche war schon weiter oben besprochen. Würde man nun aus den gefundenen Zahlen berechnen wollen, wie viel *pro Stunde* übergetreten ist, so erhielte die *erste* Stunde des Versuchs eine Zahl, die viel grösser ist als ihr zukommt. Es sind in *diesem* Sinne in Tabelle V in den ersten 17 Stunden *pro Stunde* übergetreten 0,0364 c.c. Luft; in den folgenden 25 Stunden durchschnittlich 0,0908, in den alsdann folgenden 21 Stunden durchschnittlich nur noch 0,0570 c.c. pro Stunde. Dies giebt pro qcm die Werte von resp. 0,0116, 0,0288 und 0,018 c.c. Meine früher erwähnte durch Wägung (Schwefelblei) angestellte H_2S-Bestimmung war nach 20 stündiger Diffusion vorgenommen worden und hatte 4,13 c.c. H_2S ergeben, für eine Membran von 2,44 qcm; dort war noch bis nach 30 Minuten die vorgelegte Bleilösung durchaus wasserhell, farblos, und zeigte keine Spur von Schwefelblei. Von da an fing das spähende Auge erst an, auf der Gefässwandung etwas wie einen « Hauch » zu entdecken. Erst nach 7 Stunden waren « deutliche Spuren » Schwefelblei erkennbar und erst nach 7 1/2 Stunden war « Niederschlag » sichtbar. Wollen wir also den in « 20 Stunden » (in Wirklichkeit doch erst von der 8ten bis 20ten Stunde) in grösserer Mengen übergetretenen H_2S, nämlich 4,3 c.c. pro 2,43 qcm = 1,9 c.c. pro qcm mit der in « 17 Stunden » (in Wirklichkeit vielleicht nur von der 9ten bis zur 18ten Stunde) übergetretene Luftmenge 0,62 c.c. pro 3,415 qcm = 0,2 c.c. pro qcm vergleichen, so müssen wir für die fehlenden 3 Stunden die übergetretene Menge sehr

vorsichtig interpoliren. Ja es wäre wünschenswert überhaupt die Vergleichung erst in dem Momente zu beginnen, da beide Diffusionsströme ihr Maximum erreicht haben. Da uns hierfür aber das Material nicht ganz zur Verfügung steht, so müssen wir eben interpoliren. Hierzu eignen sich folgende als sicher vorliegende Thatsachen. Die wirkliche « Ausfällung » des Schwefelbleis erfolgte erst von der achten bis neunten Stunde an. Es ist also die H_2S-Menge nicht für 20 sondern thatsächlich nur für 11—12 Stunden zu rechnen, und für Luft haben wir pro Stunde von den oben erwähnten Werten den maximalen aus der *zweiten* Periode der Tabelle V (18te—42te Stunde) gefundenen, von 0,0288 c.c. pro qcm und Stunde zu wählen. Dann können wir mit dem minimalsten Fehler die beiden Stundenmittel für H_2S und Luft mit einander vergleichen. Wir haben dann pro Stunde und qcm für H_2S : *0,15—0,17 c.c.* dagegen für *Luft : 0,0288 c.c.* Hierbei ist nicht zu vergessen, dass H_2S gegen ein relatives Vacuum diffundirte, dagegen die Luft sich auf der anderen Seite anhäufte. Unter dieser Verschiedenheit der Bedingungen verhält sich also die diffundirte Menge Luft zu der des H_2S wie *1 : 5,57*. Wie schon erwähnt und wie wir noch sehen werden, diffundirt ein und dasselbe Gas — speciell H_2S — in der uns interessirenden Periode des Versuches annähernd doppelt so schnell, wenn es auf der anderen Seite sofort verschwindet, als wenn es sich drüben anhäuft. Im Falle der Anhäufung des H_2S würde sich das Verhältnis zwischen Luft und H_2S annähernd auf 1 : 2,78 einstellen, was wie man sieht mit den oben anderweitig ermittelten Verhältnisse von einerseits etwa 1 : 3 andererseits 1 : > 2,5 in bester Uebereinstimmung sich befindet.

2. STICKSTOFF UND SAUERSTOFF.

Dass « Luft » durch unsere Membran in bescheidenem Masse diffundirt, haben wir constatirt. Zum mindesten muss also einer der beiden Luftbestandteile hindurchtreten. Der Versuch mit Stickstoff in dem einen und Sauerstoff in dem anderen Gefässe musste unmittelbar ergeben, wie sich die Diffusibilität des O zu der des N verhält. Diffundirten sie verschieden, so musste auf der Seite des minder diffusiblen Gases das Volumen resp. das Manometer steigen und auf der anderen Seite fallen. Ein Unterschied zeigte sich aber, wenigstens bis zu 48 Stunden nicht (1).

(1) Der O wurde entwickelt, indem man Kaliumchlorat in eisernem Rohre erhitzte. Der N wurd aus einer Lösung von je einem Gewichtsteile Salmiak, Kaliumnitrat und Kaliumbichromat in 3 Teilen Wasser entwickelt; das Gas wurde dann durch lange, mit alkalischer Pyrogallol-Lösung gefüllte Röhren geleitet und über Phosphor auf völliges Freisein von Sauerstoff geprüft.

Später blieb in dem einen Versuche allerdings der N ein klein wenig, in einem anderen Versuche erheblicher zurück. Indess ist dies in so später Zeit verdächtig. Ich möchte daher nur sagen, es scheint der O etwas leichter hindurchzudringen als der N. Das Umgekehrte findet bestimmt nicht statt. Die annähernde Gleichheit der Diffusibililät von N und O gibt uns die Möglichkeit den Unterschied zu controlliren, den es macht je nachdem von zwei solchen gleich diffusiblen Gasen das eine auf der anderen Seite verschwindet (absorbirt wird) und das andere sich auf der entgegengesetzten Seite anhäuft. Von dem Gefäss N° 1 und N° 2 wird ersteres mit 10 c.c. einer concentrirten alkalischen Pyrogallollösung beschickt und mit Stickstoff angefüllt, während letzteres mit Sauerstoff gefüllt wird. Die Tabelle VI zeigt die beobachteten Volumensänderungen.

TABELLE VI.

Stunden seit Beginn des Versuchs	(N + alkal. Pyrogallol-Lösung) Gefäss N° 1 c.c.	(O) Gefäss N° 2 c.c.
0	90,81	104,51
23	89,82	102,87
48	90,56	103,84
72	90,32	103,67

Ein Blick auf die Tabelle genügt um nur die Resultate der ersten 23 Stunden und auch diese nur als mit grosser Vorsicht verwertbar zu erkennen. Verlangt doch die O-Absorption durch alkalische Pyrogallol-Lösung energisches Umschütteln, während dies der Apparat nicht erlaubt, da die Volumsmessung Dichthalten des Apparats zur Voraussetzung hat. Zu Beginn des Versuches enthielten beide Gefässe (N° 1 und N° 2) zusammen (90,81 + 104,51 =) *195,32 c.c.* Gas. Nach 23 Stunden waren in beiden zusammen nur noch (89,82 + 102,87 =) *192,96 c.c.* Es waren also verschwunden *2,63 c.c.*, die nur absorbirten Sauerstoff sein können, welcher vom Pyrogallol, nach seinem Durchtritt durch die Membran, absorbirt worden ist. In Gefäss N° 1 (Stickstoff) waren zu Beginn 90,81, nach 23 Stunden noch 89,82 c.c. enthalten, die beide Male nur Stickstoft sein können; est ist also gerade ein c.c. (genauer 0,99) Stickstoff aus N° 1 verschwunden. In Gefäss N° 2 (Sauerstoff) hat das Volumen sich von 104,51 auf 102,87, d. h. ist um *1,64 c.c.* vermindert. Da aber, wie wir gesehen haben an Sauerstoff 2,63 c.c. von hier aus verschwunden sind, so muss 1 c.c. (0,99) N oder sonstiger Ersatz hereingekommen sein. (Wie weit hier die Schliffschmiere und die äussere Luft mitbeteiligt sind, kann um so mehr beiseite gelassen werden, als überhaupt für die ersten 24 Stunden

diese Fehlerquelle vernachlässigt werden darf). Dann ist also durch die Membran hindurch in 23 Stunden gegen ein Vacuum Sauerstoff im Betrage von 2,63 und Stickstoff, der an sich ungefähr ebenso diffunsibel wie Sauerstoff ist, der aber hier auf der anderen Seite nicht absorbirt wurde, zu 1,0 c.c. passirt. Es verhalten sich also in Folge des einseitigen Vacuums die diffundirten Mengen der sonst annähernd gleich diffusibeln Gase wie *1 : 2,63,* d. h. gegen ein Vacuum diffundirt ein Gas hier mehr dann doppelt so schnell als ohne Vacuum. In einem anderen Versuche bekam ich nach 76 Stunden das Verhältnis von 1 : 2,22 c.c. Dieses über das Doppelte hinausgehende Verhältniss, obwohl doch vermutlich die Pyrogallol-Lösung ihre Schuldigkeit nicht voll gethan haben wird, spricht auch dafür, dass Sauerstoff etwas besser durch Lanolin diffundire als Stickstoff, denn sonst geht in dieser Periode nicht mehr als das Doppelte des sonstigen in das Vacuum.

Wir können an Tabelle VI unseren früheren Befund bezüglich der Diffusion von Luft gegen H_2S controlliren : unsere Membran war hier (Tabelle VI) 3,1415 qcm gross; durch den qcm passirten also 2,63 : 3,1415 = *0,837 c.c.* Sauerstoff und 0,99 : 2,1415 = *0,315 c.c.* Stickstoff. Da hier nur der Stickstoff wie es in Tabelle V für die Luft gilt, unter Anhäufung also nicht gegen ein Vacuum diffundirte, so betrachten wir nur letzteren. Ausserdem müssen wir etwa die ersten 9—10 Stunden für die Imprägnation des Lanolins mit dem Gase rechnen (s. weiter oben). Es sind also innerhalb des Maximums der Diffusion diese 0,315 c.c. pro qcm etwa in 11 Stunden passirt, was pro Stunde *0,029 c.c.* beträgt.

Dort hatten wir für die dem Stickstoff an Diffusibilität — wie wir sahen — gleichwertige Luft (s. S. 145) den Wert *0,0288 c.c.* pro Stunde und qcm direct gefunden. Diese (zufällig besonders gute) Uebereinstimmung ist ein Zeichen der Berechtigung aller unserer bisherigen Erwägungen.

Wir wollen jetzt zu unserer Tabelle VI zurückkehren. Nach 23 Stunden waren nur noch 192,69 c c. im ganzen System vorhanden. Nach 48 Stunden war der Inhalt auf 194,40 also um 1,71 c.c. gewachsen; nehmen wir selbst an, dass die Pyrogallol-Lösung gar keinen O mehr absorbirte, so ist doch zum mindesten (d. h. wesentlich mehr als) 1,71 c.c. Luft durch die Schliffschmiere eingedrungen; bei dieser Häufung der Versuchsfehler lohnt es nicht mehr die Zahlen in ihrer Bedeutung weiter zu verfolgen und abschätzen zu wollen.

3. Kohlensäure und Luft.

Wenn das eine der beiden Gefässe mit Baryt-Lösung beschickt und mit Luft gefüllt, das andere reine CO_2 enthält (1), so ist trotz wiederholten Schüttelns bis nach 3 Stunden noch keine Spur von Trübung im Barytwasser. Erst dann erscheint an der Gefässwandung, zumal am Rande des Flüssigkeitsspiegels nach und nach ein Hauch und entwickelt sich zur « Trübung ». Auch nach 7—8 Stunden ist noch kein deutliche « Niederschlag » vorhanden. Es diffundirt also CO_2 deutlich langsamer als H_2S. Am besten zeigt wohl Tabelle VII die Diffusibilität der CO_2 im Vergleiche zu der der Luft. Hier diffundirt die CO_2 ohne auf der anderen Seite absorbirt zu werden.

TABELLE VII.

Stunden seit Beginn des Versuchs	(Luft) Gefäss N° 1 c.c.	(CO_2) Gefäss N° 2 c.c.
0	100,75	103,48
17	101,215	102,855
41	101,29	101,93
65	101,61	101,145

Wie man sieht ist die Summe der Volumina N° 1 und N° 2 von 204,23 in 17 Stunden auf 204,07, in 41 Stunden auf 203,22, in 65 Stunden auf 202,755, im Ganzen um rund 1,5 c.c. gefallen, obwohl keine absorbirende Flüssigkeit im System vorhanden ist. Nach den vorangegangenen ausführlichen Erörterungen bedarf es keiner genaueren Ableitung dieses Deficits : CO_2 ist in den ersten 17 Stunden so gut wie gar nicht, in 65 Stunden im Betrage von über 1,5 c.c. durch die Schliffschmiere nach aussen diffundirt und eine entsprechende kleinere Quantität Luft ist zum Eintausch dagegen hereindiffundirt.

Sieht man sich in Tabelle VII die Zahlen der CO_2 (rechts) an, so bemerkt man eine schnellere Volumensabnahme hier als im Gesammtsysteme : das Volumen vermindert sich rechts von 103,48 auf 101,145, also um 2,335 c.c. : es entweicht also die CO_2 aus dem Gefässe N° 2 um weit mehr als um 2,335 c.c. (Lufteintritt). Von diesem Betrage sind (über) 1,475 durch die Schliffschmiere *auf beiden Seiten* enteilt, ein Teil also nachdem er durch die Membran hindurch in das (Luft-) Gefäss N° 1 übergetreten war. Der Rest der oben erwähnten, den Betrag von 2,335 c.c. weit übersteigenden CO_2-Menge befindet sich, nachdem er die Membran passirt hat, im

(1) Die CO_2 wurde durch Einwirkung von HCl auf Marmor gewonnen, durch Wasser, oder eine Natriumbicarbonat-Lösung geleitet.

Gefäss N° 1; aber da wie wir wissen, aus Gefäss N° 1 auch Luft im Betrage von 0,028 pro qcm und Stunde durch die Membran hindurch in das CO_2-Gefäss diffundirt ist, so ist ausserdem noch ebenso viel CO_2 durch diese hindurch von N° 2 nach N° 1 gewandert.

In der weiter oben ausgeführten Weise berechnen sich die in den 24 Stunden zwischen der zweiten Ablesung (nach 17 Stunden) und der dritten Ablesung (41 Stunden) *durch die Membran hindurch* übergetretenen Luft- und Kohlensäuremengen wie folgt :

Luft : 24 mal 0,028 = 0,672 c.c.

CO_2 : 1) Ersatz dieses ebengenannten Volumens von 0,672, um welches das Volumen im (Luftgefäss) N° 1 de facto nicht gesunken ist, das also durch CO_2 ersetzt sein muss; 2) der Betrag, um den das Volumen im Gefäss N° 1 sogar noch zu steigen *vermochte*. Wie hoch dies ist, ergibt sich aus der Volumenssteigerung im (Luft-) Gefäss N° 1. Im Beginne 100,75 sind nach 17 Stunden 101,215, also rund ein halber c.c. mehr in ihm enthalten. Da aber, wie gezeigt, in den ersten 8 Stunden keine messbaren CO_2-Mengen das Lanolin verlassen, sondern diese Zeit nur zur Imprägnirung der Lanolinschicht verbraucht wird, so kommen für diesen Betrag von 0,5 c.c. CO_2 nur höchstens 9 Stunden in Frage, was für 24 Stunden mindestens 1,333 c.c. CO_2 bedeuten würde. Diese sind von der 3,1415 qcm grossen Membran geliefert, was pro qcm ziemlich genau 0,4 c.c. resp. pro Stunde und qcm 0,017 c.c. ergibt. Zu diesen 0,017 CO_2 hat man aber (s. oben) noch 0,028 zu addiren = 0,045 c.c. Es verhält sich also die durchtretende *Luftmenge* zu der der CO_2 = 0,017 : 0,045 = *1 : 2,6*.

Wenn die CO_2 in ein Vacuum diffundiren kann, d. h. wenn sie auf der anderen Seite durch (Kali-) Lauge aufgenommen (absorbirt) wird, geht der Uebertritt der CO_2 entsprechend lebhafter vor sich. Im folgenden Versuche, Tabelle VIII, diffundirt CO_2 gegen O. In dem Sauerstoff-gefüllten Gefässe N° 2 sind 10 c.c. Kalilauge.

TABELLE VIII.

Stunden seit Beginn des Versuchs	(CO_2) Gefäss N° 1 c.c.	(O + 10 c.c. Kalilauge) Gefäss N° 2 c.c.
0	100,46	94,71
47	98,42	94,07
96	94,38	93,11

In diesem Versuche ist die Dicke der Membran nicht controllirt worden. Vermutlich ist die Lanolinschicht zufällig etwas dicker geraten (s. oben). Der Diffusionsvorgang ist, wie man sieht, hier etwas langsamer

als sonst. In 47 Stunden haben nicht mehr als etwa 0,7 c.c. Sauerstoff die Membran passirt. Man sieht nun, dass während in N° 2 nur 0,7 c.c. Sauerstoff verschwunden d. h. nach N° 1 hinübergegangen sind, drüben (in N° 1) das Volumen um 2 c.c. abgenommen hat. Da von den jetzt hier vorhandenen 98,42 c.c. 0,7 c c. herüberdiffundirter O sind, so sind *2,7* c.c. CO_2 durch die Membran gegangen und von der Kalilauge absorbirt worden, wie sich auch dadurch nachweisen lässt, dass die Summe der Volumina von N° 1 und N° 2 (100,64 + 94,71 =) *195,17 c.c.* nach 47 Stunden auf (98,42 + 94,07 =) 192,49 c.c. gesunken ist, also mindestens *2,68* CO_2 verschwunden sein muss. Es verhält sich also die übergetretene Sauerstoffmenge zu der ins Vacuum übergegangene CO_2 wie 0,7 : 2,68 d. i. fast wie *1 : 4*.

Berechnet man in gleicher Weise diese Dinge für die (Tabelle VIII) nach 96 Stunden gefundenen Werte, so sind 7,68 c.c CO_2 gegen 1,60 c.c. O diffundirt. Dies ist : O : CO_2 im Verhältniss von *1 : 4,8*. Es ist also auch hier die Verhältniszahl beim Vorhandensein eines Vacuums die doppelte von der bei freiem Austausche beobachteten (s. oben) *1 : 2,6*.

4. H_2S GEGEN CO_2 DIFFUNDIREND.

In der Reihe der H_2S-Versuche hatten wir das Resultat ermittelt, dass H_2S gegen ein Vacuum etwa 5,6 Mal so energisch diffundire als dies Luft in ein anderes Gasvolumen hinein vollzieht. In der Reihe der CO_2-Versuche hatten wir dasselbe Verhältniss zwischen CO_2 und Luft mit 4,8 (gegen Luft = 1) gefunden. Es geht hieraus indirect hervor, das H_2S nicht unerheblich besser als CO_2 durch unsere Lanolin-getränkte Membran diffundire. Schon um der Controlle willen verlohnte es sich, dieses abgeleitete Ergebniss direct zu verificiren. Wenn unsere bisherigen Resultate und Erwägungen richtig waren, so war für einen directe Diffusionsversuch zwischem H_2S und CO_2 folgendes vorherzusagen : 1° die Grösse der *Summe* der beiderseitigen Gasvolumina würde bald abnehmen wegen Diffusion der Gase durch die Schliffschmiere hindurch; 2° wegen der stärkeren Flüchtigkeit des H_2S müsste diese Abnahme auf der H_2S-Seite grösser als auf der CO_2-Seite sein; 3° es könnte ev. nach etwa 24 Stunden ein Zeitpunkt abgepasst werden, da durch die Membran, wegen der grösseren Diffundirfähigheit des H_2S, mehr H_2S ins CO_2-Gefäss als CO_2, in umgekehrter Richtung, ins H_2S-Gefäss gewandert wäre und wo wegen der Länge der Schliffschmiere-Strecken und wegen ihrer geringen Querschnitte noch so wenig H_2S (und CO_2) in die äussere Atmosphäre entwichen (und Luft eingedrungen) wäre, dass im CO_2-Gefässe das Volumen sogar zugenommen hätte.

TABELLE IX.

Stunden seit Beginn des Versuchs	(CO_2) Gefäss N° 1 c.c.	(H_2S) Gefäss N° 2 c.c.
0	99,41	102,87
22	100,33	101,27
47	98,28	99,72
70	98,10	98,26

Die Tabelle IX giebt die Resultate des Diffusionsverkehrs zwischen CO_2 und H_2S. In überraschender Weise bestätigt sie unsere bisherigen Befunde.

Nach 22 Stunden ist das Volumen des Gefässes N° 1 (CO_2) von 99,41 auf 100,33 c.c. d. i. um *0,92 c.c. gestiegen*, während das des H_2S-Gefässes (N° 2) um *1,60 c.c.* sich *vermindert* hat. Die Differenz dieser beiden Werte — *0,68* — ist der Betrag beiderseits entwichenen Gases.

Nach 47 Stunden sind im Ganzen aus beiden Gefässen zusammen 4,28 c.c., nach 70 Stunden weitere 1,54 c.c. Gas entwichen; jetzt aber treffen diese Verluste auch das Gefäss N° 1 (das ursprünglich nur CO_2 enthielt), aus welchem wegen der Länge der Zeit CO_2, namentlich aber auch eingewanderter (durch die Membran gedrungener) H_2S durch die Schliffschmiere entwichen ist (und Luft von aussen eingedrungen). Es ist somit direct sicher gestellt, dass der H_2S deutlich diffusibler ist als die CO_2. Nach unseren früheren Versuchen verhalten sich die Zahlen etwa wie 4,8 : 5,6 d. i. ungefähr wie 1 : 1,2. Indess sind diese Zahlen Versuchen entnommen, in welchen beide Gase angeblich gegen ein Vacuum diffundirten, das — wie hervorgehoben wurde — wohl für die CO_2 wirklich hergestellt werden konnte : sie wurde von Kalilauge absorbirt; dagegen musste die Absorption des H_2S durch Bleiacetat-Lösung als unvollständig bezeichnet werden. Im vorliegenden Versuche (Tabelle IX) diffundiren beide gegen einander frei, ohne Absorption. Die (in der mehrfach besprochenen Weise) vorgenommene Ausrechnung der Diffusionsgrösse der beiden Gase ergibt, wenn man die früher für die freie Diffusion der Kohlensäure ermittelte Zahl zu Grunde legt, folgendes Verhältniss :

$H_2S : CO_2 = 1{,}44 : 1$. Legt man aber dieser Rechnung die früher für H_2S ermittelte, aber wie besprochen von grösseren Fehlerquellen behaftete Zahl zu Grunde, so erhält man 1,35 : 1. Es muss daher das Verhältniss 1,44 : 1 als das richtigere sowohl der eben genannten Zahl (1,35) als auch der oben erwähnten früheren Zahl (1,2) gegenüber betrachtet werden.

5. Kohlenoxyd.

Ein Versuch, in welchem Kohlenoxyd (1) gegen Luft diffundirte, ergab erst nach 80 Stunden einen so geringen Vorsprung des CO's dass ich kaum ernstlich zu behaupten wage : CO ist eine Kleinigkeit diffusibler als Luft. Nach 23 Stunden war noch kein Unterschied bemerkbar. Der Versuch das CO durch Blut zum Verschwinden zu bringen missglückte und ergab dieselben Diffusionszahlen wie der Versuch, in dem ein Vacuum herzustellen nicht versucht war. Die bekannten anderen Methoden CO einzufangen, waren wegen der Säuredämpfe, Ammoniak u. s. w., für unsere Versuche nicht zulässig. Jedenfalls ist das CO ebenso wie Luft wenig löslich in Cholesterinfett und zum Diffundiren durch unsere Membran und durch die Epidermis hindurch wenig geeignet.

6. Wasserstoff gegen Luft.

Beim Austausch von Wasserstoff gegen Luft gestalteten sich die Gasvolumina wie folgt :

TABELLE X.

Stunden seit Beginn des Versuchs	(Luft) Gefäss No 1 c.c.	(H) Gefäss No 2 c.c.
0	99,77	103,15
21	100,10	102,81
44	100,12	102,44
69	100,16	102,08

Wie stets bisher, wenn ein diffusibleres Gas gegen ein minder diffusibleres gestellt war, sehen wir auch hier, zumal in den ersten 24 Stunden das Volumen auf der Seite des ersteren (hier : H) *ab-*, und auf der Seite des anderen (hier : Luft) *zu*nehmen. In dem Gefässe No 1 (Luft) hat das Volumen um 0,33 c.c. zugenommen : dieser Zuwachs kann nur H sein ; ausserdem ist aber noch Luft im Betrage von ca 2/3 c.c. durch die Membran zum H übergegangen und diese muss in No 1 durch H ersetzt sein, es ist also genau 1,0 c.c. H durch die Membran gegangen, gegen 0,62 c.c. Luft d. i. 1 : 1,6.

Addirt man ferner die Gasvolumina beider Seiten, so erkennt man, dass das Gesammtvolumen von (99,77 + 103,15 =) *202,92 c.c.* ganz allmählich schliesslich auf (100,16 + 102,08 =) *202,24 c.c.* sinkt, was also bedeutet, dass schliesslich in 69 Stunden an H nicht bloss 0,68 c.c. durch

(1) Das Kohlenoxyd wurde durch Einwirkung von Schwefelsäure auf Oxalsäure gewonnen, die gleichzeitig gebildeten CO_2 durch Kalilauge absorbirt.

die Schliffsmiere entwichen ist, sondern auch noch soviel H als Luft dagegen eingetauscht worden ist, und dass wesentlich weniger Luft von aussen durch die Schmiere hindurch eingedrungen als H ausgebrochen ist. Da sich Luft und H, wie wir sahen, im Verhältnis von 1 : 1,6 austauschen, so ist der durch die Schmiere hindurch entwichene Anteil des H von 0,68 c.c. durch 0,43 c.c. Luft ersetzt, also ist auch wieder noch des weiteren mehr als 0,43 c.c. H entwichen, es ist also an H über 1,1 c.c. entwichen (diese 0,43 c.c. H sind wieder durch 0,26 c.c. Luft ausgetauscht u. s. w., also ist auch mehr als 1,36 c.c. H entwichen u. s. w.). Es ist bemerkenswert, dass nach 21 Stunden das Gesammtvolumen N° 1 und 2 (100,10 + 102,81 =) *202,91 c.c.* noch genau dasselbe wie zu Beginn (siehe oben = 202,92) geblieben ist : bei der Länge der Schmieren-Strecken und der Kleinheit ihres Querschnitts, sowie bei der (z. B. im Vergleich zu H_2S) geringen Grösse des diffundirenden H-Volumens ist dies leicht erklärlich.

C. — Discussion der bisherigen Ergebnisse.

Es läge nahe und mag vielleicht verführerisch sein die gefundenen Diffussionswerte der Gase auf die Verhältnisse der menschlichen Epidermis sofort anzuwenden. Unter Benutzung der Maasse unserer Hautoberfläche dem Leser vorzurechnen, wie die soeben gefundenen Zahlen der an ein relatives Vacuum abgebenenen Kohlensäure, und wie zumal das Verhältnis von aufgenommenem O zu abgegebener CO_2 thatsächlich in Einklang stehen mit dem beobachteten Verhältnisse der durch die « Haut » an die ebenfalls ein relatives Vacuum darstellende Atmosphäre übergebenen Kohlensäure- und aufgenommenen Sauerstoffmengen, — und auszumalen, welche Perspective sich für die Beurteilung des Badens in kohlensäurehaltigem Wasser oder in Schwefelwasserstoffthermen eröffnet, — wie etwa die durch die Epidermis eingedrungene CO_2 erregend auf die sensiblen Nervenendigungen einwirke, dieses und manches Andere ist ja wohl am Ende reizvoll ; dazu bedarf es aber einer besonderen Untersuchung, nicht jedoch kann dies die Aufgabe sein einer Arbeit, welche nichts anderes erstrebt, als die *Bedingungen* des Durchtritts der Gase durch die Epidermis in einer einzigen scharf begrenzten Richtung zu prüfen.

Wohl aber liegt es innerhalb der gesteckten Grenzen unserer Aufgabe die gewonnenen Resultate zu überblicken und uns Rechenschaft darüber zu geben, welche allgemein-physikalischen oder allgemein-chemischen Verhältnisse die Gesetzmässigkeit bei den beobachteten Unterschieden in der Fähigkeit der Gase durch Cholesteringetränkte Membranen hindurch-

zutreten in Frage kommen; allenfalls auch ob und welche allgemein-biologische Gesichtspunkte in Betracht kämen dafür, dass die Warmblüter durch Anpassung in ihrer Epidermis gerade ein solches Cholesterinfett zur Entwickelung gebracht haben.

Selbstverständlich ist, dass alle Gase, deren Lanolin-Durchtritt wir bei unseren Versuchen festgestellt haben *in Lanolin löslich* sind, d. h. von Lanolin absorbirt werden. Ebenso is selbstverständlich dass von zwei Gasen, — alles andere thatsächlich als völlig *gleich* vorausgesetzt, — das durch eine gegebene Lanolinschicht in der Zeiteinheit in grösserer Menge hindurchdiffundirende um ebenso viel mehr in Lanolin löslich sein muss. Die diffundirten Volumina sind also direct proportional dem Absorptions-coëfficienten. Denn von der jenseitigen, abgekehrten Endfläche (Querschnitte) des Lanolincylinders werden in das jenseitige Gasgemisch z. B. zweimal, dreimal u. s. w. soviel Gasmoleküle entweichen, wenn in diesem Querschnitte zweimal, dreimal u. s. w. so viele Moleküle anwesend sind.

Aber Lanolin-Löslichkeit allein entscheidet nicht. Ein anderer Factor liegt in der sonstigen Natur des Gases, nämlich in der *Beweglichkeit* seiner Moleküle. Je beweglicher ein Molekül ist, umso schneller wird es in dem Lanolincylinder seinen Weg zurücklegen. Von zwei gleich Lanolin-löslichen Gasen wird zwar in jedem Augenblicke in dem Lanolincylinder eine gleiche Zahl von Molekülen vorhanden sein, aber wegen des eiligeren Durchmarsches des einen wird das auf der anderen Seite in der Zeiteinheit enteilende Volumen um ebenso viel Male grösser sein, um wie viel Male das einzelne Molekül dieses Gases geschwinder ist als das einzelne Molekül des anderen. Nun sind bekanntlich die Gasmoleküle um so beweglicher je geringer ihr Gewicht, mit anderen Worten, je geringer die Dichte des Gases, je niedriger das Molekulargewicht des Gases ist. Und bekanntlich ist im Allgemeinen die Geschwindigkeit von Gasmolekeln umgekehrt proportional den Quadratwurzeln aus den Molekulargewichten zu erwarten. Aber doch wäre es unrichtig, wollte man es als *selbstverständlich* hinstellen, dass die durch das Lanolin diffundirten Gasvolumina sich umgekehrt wie die Quadratwurzeln aus den Gasdichten verhalten. Es ist aller Grund zur Zurückhaltung in dieser Beziehung vorhanden. Chemische Affinitäten schwächsten Grades zwischen dem Lanolin und dem einen oder dem anderen Gase, Verschiedenheit des Einflusses der Temperatur bei den einzelnen Gasen, bekannte und unbekannte Faktoren könnten in Betracht kommen und wesentliche Abweichungen von der vorausgesetzten Regel, ja geradezu Ausnahmen bedingen. Da über die Diffusionsgeschwindigkeit der Gase im Lanolin oder auch nur in anderen ähnlichen

Substanzen keine Messungen vorliegen, darf man, wenigstens zunächst, in dieser Beziehung über eine Vermutung nicht hinausgehen. Zur Begründung dieses Ausspruches sei in Kürze über die wenig zahlreichen Forschungsresultate berichtet, welche auf den hier in Betracht kommenden Gebiete bisher vorliegen.

FRANZ EXNER (1) hatte 1875 Seifenwasserlamellen (Seifenblasen) als Diffusionsmembran für Gase verwendet und auf diese Weise eine Membran von verschwindender Dicke zur Verfügung; daher kam hier weder für die Beobachtungen noch für die Rechnung die Zeit in Betracht welche die Vorgänge innerhalb der zu durchsetzenden Flüssigkeitsmembran in Anspruch nehmen. Deshalb erhielt FR. EXNER denn auch das geradezu zu erwartende Resultat: die sich austauschenden Volumina der durch eine Seifenblase getrennten Gase verhalten sich direct proportional ihrem Absorptionscoëfficienten und umgekehrt wie die Quadratwurzeln aus ihren Dichten.

Wo es sich aber um eine trennende Membran — oder richtiger — Substanzschicht handelt, die eine grössere Mächtigkeit hat, bedarf es der Kenntnis der auf die Substanz bezogenen sog. Diffusionscoëfficienten, d. h. einer Grösse, welche die specifische Geschwindigkeit der in Frage stehenden Gasmoleküle für diesen Stoff angibt.

Seit J. STEFAN (2) (1878) hat man hierfür als Zeiteinheit den Tag und als Wegeinheit den Centimeter benutzt. Das erste Gas, dessen Diffusionsgeschwindigkeit für Wasser (und Alkohol) gemessen wurde, war die Kohlensäure. Ein Versuch hierzu seitens v. WROBLEWSKI's (1877) verunglückte: er hatte nicht dafür Sorge getragen, dass in dem benutzten Wasservolume neben dem Diffusionsstrome des Gases keine gröberen Strömungen des Wassers selber erfolgen konnten: die schwereren CO_2-haltigen Wasserschichten sanken in seinen Versuchen und beförderten die CO_2 unabhängig von der Diffusion (ein Fehler, der bei dem starren Lanolin nebenbei bemerkt nicht eintreten würde).

Unter Vermeidung dieser Fehlerquelle bestimmte J. STEFAN nach zwei Methoden den Diffusionscoëfficienten der CO_2 für Wasser auf 1,36 und 1,41, im Mittel also auf 1,38. Im Jahre 1891 ermittelte JOH. MÜLLER (3) die Diffusionsgeschwindigkeit des Ammoniak in Wasser und Alkohol und

(1) POGGENDORFF's Annalen d. Phys. u. Chem., Bd. CLV (6. Reihe, V. Bd.), 1875, S. 321—336 und S. 443—464.

(2) Wiener Sitzungsber., 77, II. Abth., S. 371, 1878.

(3) WIEDEM. Annal. d. Ph. u. Ch., Neue F. Bd. XLIII. S. 554—567.

fand einen Wert der in die Form des STEFAN'schen Coëfficienten gekleidet, 15,96 ist. Unter Zugrundlegung der STEFAN'schen Zahl für CO_2 (1,38) und unter Benutzung der (bekannten) Gasdichten hat G. HÜFNER (1) vor Kurzem (1896 und 1897) einerseits — bezogen auf Wasser — die zu erwartende Diffusionscoëfficienten von H, O, N, NH_3, CO_2, CO, u. s. w. für den Fall berechnet, dass sie sich direct proportional dem zugehörigen Absorptionscoëfficienten und umgekehrt wie die Quadratwurzeln aus den Gasdichten verhalten, und anderseits hat er für die genannten (und einige andere) Gase diese Geschwindigkeiten in eleganten Experimenten direct *gemessen*. Die Werte für CO_2 (STEFAN) und NH_3 (MÜLLER) hat er nicht nachgeprüft. Warum er seiner Berechnung die STEFAN'sche Zahl für CO_2 und nicht die MÜLLER'sche für NH_3 zu Grunde legte, wird sich bald zeigen. Fast für alle Gase fand HÜFNER — ebenfalls bezogen auf Wasser — eine geradezu staunenerregende Uebereinstimmung zwischen dem berechneten und dem thatsächlich beobachteten Coëfficienten : O, berechnet 1,62, gefunden 1,62; N, ber. 1,73, gef. 1,73; Stickoxydul ber. 1,34, gef. 1,35 u. s. w. Bei andern schwankten zwar die gefundenen Werte innerhalb nicht unbeträchtliger Grenzen, z. B. für H zwischen 4,45 und 7,53, aber innerhalb dieser Grenzen, fast in der Mitte, lag doch der berechnete Wert z. B., für H 6,7. Nur das Ammoniak (J. MÜLLER) macht jetzt eine capriciöse Ausnahme : berechnter Diffusionscoëfficient *2,22* gefunden *15,96*. Hieraus ergibt sich, dass wo es es sich um Gasdiffusionen in *Wasser* handelt zwar die beiden Factoren : Absorptionscoëfficient und Gasdichten von hervorragendem Einflusse sind, dass sich aber noch ein oder mehrere unerforschte Factoren einmischen, die bei den meisten Gasen dem Wasser gegenüber ohne jeden erheblichen Wert sind, aber doch gelegentlich, wie bei NH_3 ganz ungeheuere Abweichungen ergeben. Angesichts solcher Ausnahmen muss daher jedes Gelüst als unberechtigt erscheinen, die Gasdiffusion innerhalb des im Vergleiche zum beweglichen Wasser so unbeweglichen (unter 24°C.) Lanolin, das chemisch so wesentlich sich vom Wasser unterscheidet, ohne weiteres unter die Formel beugen zu wollen $v = k\alpha$, wo v das gefundene durch die Querschnittseinheit in der Zeiteinheit gehende Gasvolumen, k der aus der Gasdichte *abgeleitete* (unermittelte) Diffusions- und α der vorausgesetzte (für Lanolin noch unbekannte) Absorptionscoëfficient ist.

1897 teilte HANS EULER (2) als Ergebniss seiner Untersuchungen

(1) WIEDEM. Annal. d. Ph. u. Ch., Neue F. Bd. 60, S. 134—168.
(2) WIED. Ann. Bd. 63, p. 273, 1897.

mit : « es ist der Diffusionscoëfficient der Moleküle Cl_2, Br_2, J_2 sowohl in Wasser als auch in anderen Lösungsmitteln umgekehrt proportional der Quadratwurzel aus dem Molekulargewicht ». Wir haben es hier allerdings nur mit 3 und nur mit Körpern zu thun, die zur einer einheitlichen chemischen Gruppe gehören; überdies ist von ihnen nur einer bei gewöhnlicher Temperatur gasförmig. Dafür sind wir aber versichert, dass dieser Fund nicht blos Wasser gegenüber gilt. Aber von hier aus die *Gas*diffusion im *Lanolin* a priori festlegen zu wollen, geht wohl kaum an.

NACCARI(1) fand 1898 für den Durchgang gelöster Substanzen durch eine Ferrocyankupfer-Membran (die man wegen ihrer colloiden Natur wohl dem Lanolin an die Seite stellen könnte), dass « *organische* wasserlösliche Stoffe um so langsamer eine Ferrocyankupfer-Membran durchdringen, je höher ihr Molekulargewicht. Die Geschwindigkeit *wird jedoch nicht* wie bei den Gasen den Quadratwurzeln aus dem Moleculargewichte umgekehrt proportional gefunden, sondern die Geschwindigkeitsänderung mit den Molekulargewicht ist grösser ». Obschon es sich hier nicht um Gase handelt, sondern um wässrige Lösungen organischer Substanzen, so werden derartige Ergebnisse doch immerhin mahnen in unserer Frage vorsichtig zu sein.

Am lehrreichsten scheint mir für uns folgende neuere Arbeit (1898) zu sein, obschon die für die Versuche benutzten Materialien jeden Vergleich mit unseren Versuchen — auf den ersten Hinblick — zu verbieten scheinen. FLUTIN(2) macht Mitteilungen über die *Osmose* von *Flüssigkeiten* durch eine Membran von *vulkanisirtem Kautschuk.*

FLUTIN findet, dass Wasser, Alkohole u. s. w., kurz Flüssigkeiten die in Kautschuk nicht « löslich » sind, keine Osmose zeigen, dagegen diffundiren Benzin, Chloroform u. s. w.. d. h. Stoffe, welche durch Aufquellenmachen des Kautschuks documentiren, dass sie « in ihm löslich » sind. Nun hat der Autor die Uebertrittsgeschwindigkeit (durch die Membran) der letztgenannten Flüssigkeiten in eine der erstgenannten (nicht durch Kautschuk durchtretenden) manometrisch gemessen und zum Vergleich hiermit die « Lösungsgeschwindigkeiten » jener Flüssigkeiten in gleich grossen Kautschukstücken. « Die Reihenfolge der Flüssigkeiten nach der ersteren Messung ist völlig identisch mit ihrer Lösungsgeschwindigkeit *in der ersten Minute*..... Die Diffusionsgeschwindigkeit

(1) Nuovo Cimento (4? 8, 260, 1898), ref. in OSTWALD's Zeitschr., 29. 747, 1899.
(2) Compt. rend., t. 126, p. 1497, 1898. (Ref. in OSTWALD's Zeitschr., 28, 572, 1899.)

einer Flüssigkeit durch die Membran ist demnach annährend proportional mit der Geschwindigkeit, womit die Membran *im ersten Augenblicke* des Kontakts die Flüssigkeit löst. »

Stellt man sich auf den eigentlich doch richtigen Standpunkt, dass Lösung einer Substanz, welche sozusagen zufällig d. h. bei gegebenem Druck und gegebener Temperatur gasförmig ist, nichts anderes ist als Lösung einer ebenso zufällig flüssigen Substanz, und das zwischen einer Lanolinschicht und einem Stück Kautschuk, da sie beide frei von physikalischen Poren sind, ebenfalls kein principieller Unterschied besteht, so kann man aus diesen Ergebnissen FLUTIN's zu der Ueberzeugung kommen, dass auch für unsere Versuche die Diffusionsgeschwindigkeit proportional ist mit der « Geschwindigkeit womit die (Lanolin-) Membran ***im ersten Augenblicke*** des Kontakts die (in eine) Flüssigkeit (leicht überzuführenden H_2S, CO_2 u. s. w.) löst ». Die Geschwindigkeit der Lösung ***im ersten Momente*** des Kontaktes kann aber nur (ausser der Löslichkeit überhaupt) bei ***unseren Gasen*** in der specifischen Geschwindigkeit des Gasmoleküls gegeben sein. Und dies macht es, wie ich auszusprechen wage, wahrscheinlich, dass sich die auf Lanolin bezogenen Diffusionscoëfficienten der von mir benutzten Gase *allgemein* wie die Quadratwurzeln aus den Gasdichten verhalten.

Um aber der Sache wirklich näher zu kommen, war es offenbar nothwendig, sowohl die Absorptionscoëfficienten als auch die Diffusionscoëfficienten der Gase für Lanolin experimentell zu ermitteln. Ich bin mit der Feststellung des Absorptionsvermögens des Lanolins beschäftigt und

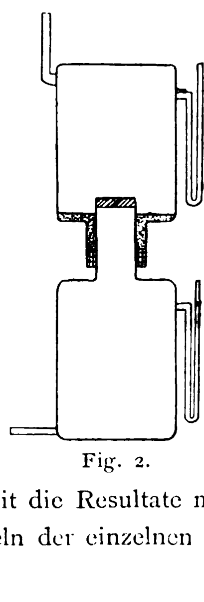


Fig. 2.

hoffe in nicht zu ferner Zeit die Resultate mitteilen zu können. Was die *Geschwindigkeit* der Molekeln der einzelnen Gase im Lanolin betrifft, so

glaube ich wenigstens für CO_2 und H_2S sie annähernd ermittelt zu haben. Die beigefügte Figur N° 2 veranschaulicht den benutzten Apparat. Im oberen Gefässe befindet sich Luft und eine kleine Quantität der reagirenden Flüssigkeit (Bleiacetät-Lösung, resp. Barytwasser). Der trennende Lanolinpfropf befindet sich im (inneren) Tubus des unteren Gefässes. Dieses wird mit dem zu untersuchenden Gase gefüllt. Die Manometer beschickt man mit Hg; der Ueberdruck wird durch kurzes Öffnen des Klemmverschlusses der Zuleitungsröhre ausgeglichen. Zwei solcher Doppel-Apparate sind gleichzeitig in Benutzung : der eine für H_2S, der andere für CO_2. Von Zeit zu Zeit wird der Apparat betrachtet, die *Zeit* constatirt die verfliesst bis die « ersten Spuren » von Reaction (Schwefelblei, resp. Barytcarbonat) und bis « deutliche Reaction » sich zeigen. Alsdann wird die Dicke (Stärke) des Lanolinspfropfs mit einem Micrometerschrauben-Maasse an seiner dünnsten Stelle (Mitte) gemessen und aus Wegstrecke und Zeit die Geschwindigkeit berechnet. Principiell enthält diese Methode die Geschwindigkeit zu messen, einen Fehler, den man aber beliebig klein machen kann, so dass er vernachlässigt werden darf. Der Fehler liegt in folgendem : wir erkennen nicht das erste Molekül H_2S oder CO_2, das im oberen Gefässe erscheint, sondern erst dann sind die « ersten Spuren » der Reaction erkennbar, wenn ein gewisses Volum durchpassirt ist. Dies Volum *(v)* ist aber direct proportional den Absorptions- (α) und ebenso den Diffusions-Coëfficienten (k). Also : $v = k\alpha$. Wollen wir die beobachtete Zeit *(t)* als Maass für die Grösse k benutzen, so muss die Zeit t_v die zwisschen dem Uebertritte des ersten und des letzten Moleküls des Volums *v* verfliesst, verschwindend klein gegen *t* gemacht werden. Bei der grossen Empfindlichkeit der beiden chemischen Reactionen ist dieser Forderung genügt, wenn der Querschnitt des Tubus (der Grundkreis des Lanolinspfropfs) möglichst gross, und die Dicke der Lanolinschicht (die Höhe des Cylinders) ebenfalls möglichst gross gewählt werden. Dies geschah. So erhielt ich für die Temperatur von 20°C (19—21°C) von H_2S eine Geschwindigkeit von 0,19 cm. pro Tag, von CO_2 den Werth 0,16. Es bewegen sich die Molekeln der CO_2 im Lanolin (20°C) absolut also mit 1/8—1/9 der Geschwindigkeit, die für Wasser (1,38) ermittelt ist.

Das Verhältniss dieser für H_2S und CO_2 *beobachteten* Geschwindigkeiten 0,19 : 0,16 ist also gleich **1,19 : 1**. *Berechnen* wir dem gegenüber das Verhältniss dieser beiden Diffusionscoëfficienten unter der *Voraussetzung*, dass *allgemein* sich in Lanolin die Geschwindigkeiten zweier Gase umgekehrt wie die Quadratwurzeln aus ihren Dichten verhalten, so ergibt sich, da die Dichte der $CO_2 = 22$, die des $H_2S = 17$ ist, das Verhältniss

= 4,694 : 4,123 = **1,14 : 1**, was mit dem von uns *beobachteten* Verhältnisse 1,19 : 1 genügend übereinstimmt.

Wenn man nun vorläufig die Annahme macht, dass *allgemein* die Diffusionscoëfficienten der Gase für Lanolin sich derartig verhalten, so kann man aus der Formel $v = k\alpha$, welche für zwei Gase 1 und 2 die Formeln $v_1 = k_1\alpha_1$ und $v_2 = k_2\alpha_2$ ergibt, die Gleichung ableiten : $\frac{\alpha_1}{\alpha_2} = \frac{v_1}{v_2} \cdot \frac{k_2}{k_1}$.

Da unter der gemachte Annahme der *Werth* $\frac{k_2}{k_1}$ bekannt (d. h. aus den Gasdichten *berechnet* werden kann) und da v_1 und v_2 durch unsere früheren Versuche *gefunden* sind, so ist das Verhältniss der noch zu findenden Absorptionscoëfficienten bereits postulirt. Die ausgeführte Rechnung ergibt dann folgendes Postulat für die Löslichkeit der Gase in Lanolin : das am wenigsten lösliche Gas hat Wasserstoff zu sein : setzen wir dessen Absorptionscoëfficienten = 1, so haben wir für die von mir untersuchten Gase folgende Reihe : H mit 1, CO, O und N mit 2—2,2, CO_2 mit circa 2,5 und H_2S mit circa 4,5. Diese Reihenfolge der *postulirten* Löslichkeiten wäre nun, wie man sieht, auch die der *Coërcibilität* : je leichter ein Gas sich in eine Flüssigkeit verwandeln lässt, um so löslicher wäre es — unter jener Voraussetzung — im Lanolin. Dies Resultat hat so viel innere Wahrscheinlichkeit, dass unsere — für CO_2 und H_2S überdies als richtig einigermaassen bestätigte — Voraussetzung bezüglich ihrer Allgemeingiltigkeit immer mehr an Vertrauen gewinnen muss.

Blicken wir auf unsere erste Versuchsreihe zurück, so wäre bei einer Nachprüfung manches auf Grund der gemachten Erfahrungen zweckmässiger einzurichten; insbesondere müssten die Schliffe womöglich ganz vermieden werden, und manches andre wäre besser zu machen. Aber die vom medicinischen Standpunkte aus interessirenden Fragen sind durch jene Versuche genügend beantwortet.

Breslau, 8 März 1900.

LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE MONTPELLIER.

Sur la résorption intestinale des sucres dans ses rapports avec les lois de la pression osmotique

PAR

E. HÉDON.

La résorption des sucres par le tube digestif a déjà été l'objet d'un assez grand nombre de travaux parmi lesquels je citerai, comme étant des plus importants, ceux de ALBERTONI (1). Ce physiologiste s'est proposé de déterminer la rapidité et l'intensité de l'absorption du glycose, du maltose, du saccharose et du lactose, introduits dans le tube gastro-entérique en solutions de concentrations variées et dans des conditions normales; dans ce but il faisait ingérer à des chiens différentes solutions sucrées, puis sacrifiait les animaux au bout d'un certain temps, recueillait le contenu gastrique et intestinal et y dosait le sucre restant.

Le but que je me suis proposé en abordant à mon tour cette étude est un peu différent. Je n'ai pas pris pour tâche d'évaluer l'étendue et la rapidité de la résorption des sucres dans tout le tractus intestinal, mais je me suis borné à rechercher des rapports entre le phénomène physiologique

(1) ALBERTONI : *Manière de se comporter des sucres et leur action dans l'organisme.* Acad. des Sciences de Bologne, 18 mars 1888 et 15 février 1891, Arch. italiennes de Biologie, 1891, p. 321. — *Comment se comportent les sucres et quelle est leur action dans l'organisme?* Journ. de médecine, de chirurgie et de pharmacologie de Bruxelles, 1889. — *Manière de se comporter des sucres et leur action dans l'organisme.* Acad. des Sciences de Bologne, 13 mars 1892 et Arch. ital. de Biologie, 1893, p. 266. — *Sur le mode de se comporter et sur l'action des sucres dans l'organisme.* Acad. des Sciences de Bologne, série V, t. VII et Arch. ital. de Biologie, 1898, p. 465.

de la résorption et les conditions physiques des solutions sucrées. Dans ces dernières années les lois physiques de la pression osmotique ont été formulées et la physiologie en a subi immédiatement l'influence; on a remarqué qu'il existe des relations étroites entre les phénomènes produits par certaines substances introduites dans l'organisme et le poids moléculaire de ces substances. C'est à ce point de vue que je me suis placé.

Dans ses recherches sur l'action diurétique de divers sels injectés dans le torrent circulatoire, v. LIMBECK (1) a démontré que le pouvoir diurétique de ces substances est proportionnel à leur force d'attraction pour l'eau et apparaît ainsi comme une fonction de leurs poids moléculaires.

Il en est de même pour les sucres qui, en injections intraveineuses, sont, comme l'on sait, de puissants diurétiques. L'intensité de la diurèse qu'ils provoquent se montre nettement en rapport avec leurs poids moléculaires, ainsi que cela résulte d'un travail très détaillé qu'un de mes élèves, M. ARROUS (2), a effectué dans mon laboratoire. Pour des solutions sucrées de même concentration (soit 25 %) et à doses égales (5 à 10 gr. de sucre par kilogr. d'animal chez le lapin), la diurèse est d'autant plus intense que l'on s'élève plus haut dans la série des sucres depuis le raffinose (trihexose) jusqu'à l'alcool tétravalent, érythrite, en passant par les bihexoses, les hexoses et les pentoses, c'est-à-dire qu'elle croît en raison inverse des poids moléculaires. Comme d'autre part, à concentration pondérale égale, la pression osmotique des solutions est d'autant plus grande que le poids moléculaire est plus faible, on voit immédiatement que le pouvoir diurétique des sucres croît en raison directe de cette pression osmotique (3). La relation entre le poids moléculaire et la pression osmotique des sucres apparaît dans le tableau suivant où, à côté du poids moléculaire de chaque sucre, se trouve mentionnée sa valeur limite isotonique pour des globules rouges de lapin, évaluée par la méthode de HAMBURGER.

Sucres.	Formule.	Poids moléculaire.	Valeur limite isotonique.
Erythrite	$C^4H^{10}O^4$	122	1,8
Arabinose	$C^5H^{10}O^5$	150	2,2
Mannite	$C^6H^{14}O^6$	182	2,5

(1) v. LIMBECK : *Ueber die diuretische Wirkung der Salze.* Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak., XXV, p. 64, 1889.

(2) J. ARROUS : *Action diurétique des sucres en injections intraveineuses.* Th. de Doct., Montpellier, 1900 et C. R. de la Soc. de Biologie, 11 nov. 1899.

(3) HÉDON et ARROUS : C. R. Soc. de Biologie, 11 nov. 1899 et C. R. Académie des Sciences, 13 nov. 1899.

Sucres.	Formule.	Poids moléculaire.	Valeur limite isotonique.
Glycose	$C^6H^{12}O^6$	180	2,6
Lévulose	—	—	—
Galactose	—	—	—
Lactose	$C^{12}H^{22}O^{11}$	342	4,8
Maltose	—	—	—
Saccharose	—	—	—
Raffinose	$C^{18}H^{32}O^{16}$	504	7,5

On voit que les chiffres donnés par l'expérience pour la valeur limite isotonique sont proportionnels aux poids moléculaires.

Je me suis donc proposé dans le présent travail de rechercher pour la résorption intestinale des sucres, des rapports du même genre que ceux qui viennent d'être signalés pour la sécrétion rénale.

En ce qui concerne le mécanisme de la résorption, les physiologistes sont actuellement divisés en deux camps. Les uns croient que toutes les particularités du phénomène peuvent être expliquées par les lois physiques actuellement connues. Telle est l'opinion de COHNSTEIN; telle est aussi celle de HAMBURGER qui de plus fait intervenir « l'imbibition moléculaire » des tissus et la pression développée par les parois contractiles des cavités sur les liquides qu'elles renferment. Les autres, avec HEIDENHAIN, admettent l'existence, à côté des forces physiques de l'osmose, d'une force d'attraction physiologique inhérente aux cellules épithéliales, et qui disparaît avec la mort de leur substance vivante. Je n'ai point l'intention d'entrer dans ce débat, mes expériences n'ayant pas été instituées dans ce but, et je me contenterai d'exposer les résultats que j'ai observés sans aborder le problème du mécanisme intime de l'absorption dont la solution doit, à mon sens, être réservée à l'avenir.

Technique. — Pour le but que je visais et qui était principalement une comparaison entre les différentes sortes de sucres au point de vue de leur résorption, la méthode qui consiste à enfermer les solutions à étudier dans une anse intestinale liée aux deux bouts, me suffisait. Je me suis seulement efforcé de réaliser dans toutes mes expériences des conditions de technique exactement comparables. J'ai opéré sur le lapin exclusivement, l'impassibilité de cet animal permettant de pratiquer sans anesthésie la petite vivisection nécessaire à ces recherches. L'animal ayant jeûné au préalable pendant 24 heures, on pratiquait une boutonnière à la paroi abdominale dans le flanc droit, une anse d'intestin grêle était attirée au dehors et on en mesurait à l'aide d'un fil une longueur d'un mètre à partir du point où cet intestin commence à être libre dans le mésentère, ce qui se produit quelques centimètres au-dessous de l'abouchement du canal pancréatique.

Ce point de repère permettait ainsi d'avoir dans tous les cas la même portion de l'intestin. L'anse était lavée à l'eau salée, puis fermée à son bout inférieur. A son bout supérieur était fixée une canule en rapport avec une burette graduée contenant la solution. Quand tout était ainsi préparé, l'anse intestinale était replacée dans le ventre et son bout supérieur lié, après introduction de la solution. Puis quelques points de suture pour fermer la plaie, et l'animal était remis en liberté. L'exécution de cette expérience ne présentait aucune difficulté, sauf en ce qui concerne la recherche de la partie supérieure de l'anse, recherche qui demandait quelque habitude, parce que l'intestin avant de devenir libre dans le mésentère est fixé étroitement par le péritoine contre la paroi postérieure de l'abdomen, et qu'il fallait nécessairement reconnaître ce point fixe et s'assurer au delà de la continuité de l'intestin, pour être sûr d'avoir affaire à la portion initiale du jéjunum. En raison de cette difficulté, le plus simple était d'attirer le duodénum au dehors, de le suivre jusqu'à l'insertion du canal de Wirsung et de se guider sur cet intestin dans la profondeur de l'abdomen pour arriver à l'endroit où la laxité du mésentère permet d'attirer le jéjunum hors du ventre. Au bout d'un certain temps, une heure, deux heures ou davantage, suivant les expériences, l'animal était sacrifié, l'anse intestinale détachée et exactement vidée de son contenu, qui était alors mesuré et traité d'une façon appropriée pour le dosage du sucre.

Les expériences exécutées à l'aide de cette technique comportent plusieurs séries et seront exposées dans l'ordre suivant :

I. Résorption du glycose : A) Influence du temps; B) Influence des doses et de la dilution.

II. Résorption comparée des différents sucres : A) En solutions hypertoniques; B) En solutions isotoniques.

I. Résorption du glycose.

J'ai commencé par étudier la résorption du glycose chimiquement pur en solution à 25 %, solution fortement hypertonique et amenant une attraction de l'eau dans l'intestin, c'est-à-dire possédant une action purgative. J'avais ainsi une double estimation à effectuer, l'une relative à l'intensité de la résorption, l'autre se rapportant à la force d'attraction pour l'eau, c'est-à-dire à l'énergie de l'action purgative. Et tout d'abord dans cette première série d'expériences, le premier point à déterminer était l'influence de la durée du séjour de la solution dans l'anse intestinale.

A) *Influence du temps.* — A la dilution fixe de 25 %, et pour une même dose de 20 c.c., soit 5 grammes de sucre introduits dans l'anse, la

résorption du sucre et la transudation de l'eau dans l'intestin donnèrent les valeurs suivantes :

Quantité de la solution injectée (l) = 20 c.c. Quantité de sucre (s) = 5 gr.

Anse intestinale de 1 mètre de longueur.

Nos	Poids de l'animal en gr.	Durée de l'expérience	RETROUVÉ Liquide en c.c. (l')	Sucre %	Sucre en gr.	Sucre résorbé en gr. (s')	$\frac{l'}{l}$	$\frac{s'}{s}$
1	1870	30 minutes	68	6,4	4,35	0,65	3,4	0,13
2	1820	1 heure	75	5,0	3,75	1,25	3,75	0,25
3	2100	2 heures	91	4.1	3,73	1.27	4,55	0,254
4	2450	2 h. 30′	89	3,7	3,29	1,71	4,45	0,34
5	2100	4 heures	84	3,2	2,08	2,32	4,20	0,46
6	2540	6 heures	60	2,0	1,20	3,80	3,0	0,76

Il découle de là :

1° Que dans les conditions où l'expérience a été faite, la quantité de liquide qui afflue dans l'intestin est considérable dès les premiers moments, mais qu'elle n'atteint son maximum qu'au bout de deux heures et diminue ensuite très lentement. C'est ce qui se trouve exprimé également par le rapport $\frac{l'}{l}$, c'est-à-dire le rapport entre la quantité de liquide se trouvant à un moment donné dans l'intestin et la quantité initiale, rapport que l'on peut désigner sous le nom de *coefficient de transsudation* ou *coefficient purgatif*. Après une demi-heure ce coefficient atteint déjà 3,4, s'élève en une heure à 3,75 et atteint son maximum 4,5 en deux heures, puis diminue ensuite progressivement et assez lentement pour qu'au bout de six heures il soit encore égal à 3 ;

2° Qu'au bout de deux heures la teneur du liquide intestinal en sucre est tombée de 25 % (concentration initiale) à environ 4 %, c'est-à-dire à une valeur voisine de celle qui représente la concentration isotonique au sérum sanguin. On sait, en effet, par les travaux récents de plusieurs auteurs (HAMBURGER (1), KÖVESI (2), COHNHEIM (3)) que les solutions introduites dans une cavité séreuse ou dans une anse intestinale se mettent

(1) H. J. HAMBURGER : *Etude sur la résorption des liquides dans les cavités abdominale et péricardique.* Revue de Médecine, 1896, page 161 et 289 ; *Ueber die Regelung der osmotischen Spannkraft von Flüssigkeiten in Bauch- und Pericardialhöhle.* Arch. f. Anat. und Physiol., 1895.

(2) GÉZA KÖVESI : *Beiträge zur Lehre der Resorption im Dünndarm.* Centralbl. für Physiologie, XI, p. 553 et 593, 1897.

(3) O. COHNHEIM : *Ueber die Resorption von Zuckerlösungen im Darm.* Communication au 4e Congrès de Physiologie. Cambridge, 25 août, 1898 ; *Ueber Dünndarmresorption.* Zeitschr. f. Biologie, p. 129, 1898.

en équilibre isotonique avec le sérum sanguin, et que dans la réalisation de cet équilibre, les sels transsudés n'ont qu'une faible part (COHNHEIM). On devait donc s'attendre à ce que cette chute de la concentration à 4 % fut atteinte au moment même où la quantité de liquide enfermée dans l'anse atteignait son maximum.

3° Que les quantités de sucre résorbées croissent avec la durée de séjour de la solution dans l'intestin, mais non proportionnellement aux temps. La résorption est plus rapide au commencement de l'expérience, puis subit un ralentissement coïncidant avec le moment où la quantité de liquide attirée dans l'intestin est à son summum; à partir de cet instant elle s'accroît de nouveau. Toutefois, si l'on compare entre elles les valeurs de la résorption à des intervalles éloignés, par exemple de deux heures en deux heures, on les trouve à peu de chose près proportionnelles aux temps; ainsi la quantité de sucre résorbée en six heures (3,80 gr.) est précisément le triple de la quantité résorbée en deux heures (1,27 gr.). Le rapport $\frac{s'}{s}$, c'est-à-dire le rapport de la quantité de sucre résorbée à la quantité de sucre introduite dans l'anse, exprime les mêmes particularités sous une autre forme. En somme, au début de l'expérience, lorsque le courant endosmotique de l'eau dans la cavité intestinale est le plus intense, le courant inverse qui emporte le sucre à travers la paroi est aussi plus accusé; au moment où l'équilibre isotonique est réalisé, la résorption est à son minimum; puis, lorsque le liquide commence à diminuer, et que les deux courants de l'eau et du sucre sont de même sens, l'intensité de la résorption augmente de nouveau.

Le liquide que l'on retrouve dans l'anse intestinale est plus ou moins riche en mucus. Au bout de deux heures cette sécrétion muqueuse est déjà abondante, et l'on pouvait supposer que ses variations suivant les cas amèneraient des écarts assez sensibles dans les valeurs de l' et de $\frac{l'}{l}$. Il importait donc de déterminer dans quelle mesure oscilleraient ces valeurs, en répétant la même expérience sur une série d'animaux de poids différent. Le tableau suivant indique les valeurs trouvées dans quatre expériences exécutées exactement de la même façon : introduction de 20 c.c. de la solution de glycose à 25 % dans une anse de un mètre de long, extraction et analyse du contenu de l'anse au bout de deux heures :

Solution de glycose à 25 °/₀. Quantité introduite (l) = 20 c.c. Quantité de sucre (s) = 5 gr.

Anse de 1 mètre. Durée de l'expérience : 2 heures.

Nos	Poids de l'animal en gr.	Retrouvé: Liquide en c.c. (l')	Retrouvé: Sucre °/₀	Retrouvé: Sucre en gr.	Liquide transsudé en c.c.	Sucre résorbé en gr. (s')	l'/l	s'/s
1	2050	89	4,4	3,916	69	1,08	4,45	0,216
2	2170	97	3,75	3,637	77	1,363	4,85	0,272
3	2030	90	4,4	3,96	70	1,04	4,5	0,208
4	2150	100	3,7	3,7	80	1,3	5,0	0,28

D'après cela, les résultats obtenus présentent une fixité très satisfaisante, malgré l'élément variable représenté par la sécrétion de mucus. Par conséquent, nous pouvons dire que lorsqu'on introduit dans une anse intestinale de 1 mètre de longueur, chez le lapin, 20 c.c. d'une solution de glycose à 25 °/₀, on en retire au bout de deux heures 90 à 100 c.c. de liquide renfermant 3,7 à 4,4 °/₀ de sucre.

B) *Influence des doses et de la dilution.* — Voyons maintenant comment à cette dilution fixe de 25 °/₀, se comportent la transsudation de l'eau et la résorption du sucre, si l'on fait varier la dose introduite dans l'anse.

Dans les expériences précédentes la dose de 20 c.c. a été choisie comme convenablement appropriée à la longueur de l'anse; il fallait éviter en effet que celle-ci ne fut trop distendue par l'afflux du liquide dans sa cavité, la pression qui devait résulter de sa réplétion étant un nouveau facteur avec lequel il y avait à compter dans cette étude de la résorption. Dans une autre série d'expériencee j'ai donc injecté dans l'anse des volumes différents de la même solution, c'est-à-dire des doses variables de sucre. Les résultats en sont consignés dans le tableau ci-dessous.

Solution à 25 °/₀.

Anse de 1 mètre. Durée de l'expérience : 2 heures.

Nos	Poids de l'animal en gr.	Solution introduite: Quantité en c.c. (l)	Solution introduite: Sucre en gr. (s)	Retrouvé: Quantité de liquide en c.c. (l')	Retrouvé: Sucre °/₀	Retrouvé: Sucre en gr.	Liquide transsudé en c.c.	Sucre résorbé en gr. (s')	l'/l	s'/s
1	2200	10	2,5	45	3,2	1,44	35	1,06	4,5	0,42
2	2020	15	3,75	65	3,9	2,53	50	1,22	4,33	0,32
3	2100	20	5,0	91	4,1	3,73	71	1,27	4,55	0,25
4	1870	25	6,25	105	4,4	4,62	80	1,63	4,2	0,26

Les enseignements à tirer de ces expériences sont les suivants :

1° Pour des solutions de même concentration, l'intensité du courant endosmotique varie avec le volume de la solution introduit dans l'anse,

c'est-à-dire avec la dose de sucre. La quantité de liquide retrouvée dans l'intestin au bout de deux heures est à peu de chose près proportionnelle au volume de la solution; autrement dit la valeur du coefficient de transsudation $\frac{l'}{l}$ est, pour une même concentration de la solution (25 °/₀), indépendant (entre certaines limites) du volume de liquide et de la dose de sucre introduits dans l'anse. On voit en particulier que si l'on injecte dans l'anse 10 c.c. de la solution, c'est-à-dire la moitié du volume employé dans les expériences précédentes, la quantité de liquide retrouvé au bout de deux heures est précisément réduite aussi de 1/2 et que par conséquent le rapport $\frac{l'}{l}$ reste égal à 4,5. De même ce rapport n'est guère modifié dans l'expérience où l'on injecta 15 c.c. de la solution, et il ne se trouve un peu abaissé que dans celle où il fut employé 25 c.c. Nous pouvons donc dire que pour une même concentration de la solution sucrée, l'intensité du courant endosmotique est proportionnelle au volume de la solution et à la dose de sucre introduits dans l'anse intestinale. C'est un fait analogue à celui que M. ARROUS (loc. cit.) a constaté pour la diurèse provoquée par les injections intraveineuses de sucre; dans ce cas aussi le rapport de la quantité de liquide éliminée par les reins à la quantité de solution injectée (rapport que M. ARROUS a désigné fort justement sous le nom de *coefficient diurétique*) est, pour les solutions de même concentration, indépendant, dans une certaine mesure, du volume de liquide injecté.

2° Pour des solutions de même concentration, les quantités de sucre résorbées dans des temps égaux croissent avec les doses introduites dans l'anse, mais non assez régulièrement pour qu'il s'en dégage une loi de proportionnalité. La résorption est relativement plus forte avec des doses moindres, de telle sorte par exemple qu'avec 10 c.c. la quantité de sucre résorbée au bout de deux heures n'est pas très inférieure à celle qui disparaît avec une dose de 20 c.c. Par suite le rapport $\frac{s'}{s}$ va en diminuant avec l'accroissement des doses. En résumé, avec l'augmentation des doses, la résorption, pour des temps égaux, croît en valeur absolue et diminue en valeur relative. On peut se demander pourquoi les quantités de sucre résorbées ne sont pas, elles aussi, proportionnelles aux quantités de sucre introduites. La réponse à cette question sera facile après l'étude de la résorption des solutions de concentrations différentes.

Comment se comportent la transsudation de l'eau et la résorption du glycose avec les variations de la concentration? Il résulte d'anciennes

expériences de V. BECKER que le courant exosmotique ou de diffusion dont dépend l'absorption est d'autant plus intense que le liquide logé dans l'intestin est plus chargé en sucre, et que l'activité de l'endosmose est en même temps proportionnelle à la richesse de la solution (1). D'autres expériences faites depuis par SMITH MEADE (2), v. ANREP (3) tendent à démontrer les mêmes faits, mais on ne saurait dégager de leurs résultats aucune loi précise. Il m'a donc paru intéressant de consacrer une série d'expériences à la vérification de ces données.

Pour un volume fixe de 20 c.c. introduit dans une anse intestinale de longueur de 1 mètre, en faisant varier la concentration de la solution de glycose depuis 10 % jusqu'à 30 %, les résultats ont été les suivants :

Nos	Titre de la solution %	Quantité de sucre ingérée en gr. (s)	RETROUVÉ			Liquide transsudé en c.c.	Sucre résorbé en gr. (s')	$\frac{l'}{l}$	$\frac{s'}{s}$	Durée de l'expérience
			Liquide en c.c. (l')	Sucre %	Sucre en gr.					
1	10	2	37	3,66	1,354	17	0,64	1,85	0,32	1 heure
2	15	3	56	4,34	2,43	36	0,57	2,8	0,19	»
3	20	4	74	4,5	3,33	54	0,67	3,7	0,16	»
4	25	5	75	5	3,75	55	1,25	3,75	0,25	»
5	25	5	97	3,75	3,637	77	1,36	4,85	0,27	2 heures
6	30	6	90	5,44	4,89	70	1,11	4,5	0,18	1 heure
7	30	6	108	3,75	4,05	88	1,95	5,4	0,32	2 heures

On voit d'après ces chiffres que les quantités de liquide retrouvées dans l'intestin sont proportionnelles à la concentration des solutions introduites. Cette loi n'apparaît pas du premier coup d'œil lorsqu'on compare entre elles toutes ces expériences sans distinction; mais il faut remarquer que précisément elles ne sont pas toutes comparables. Car si, au bout d'une heure, pour les solutions à 10, 15 et 20 % la teneur % du liquide intestinal en sucre est tombée à un chiffre qui représente à peu près la valeur isotonique au sérum sanguin, il n'en est pas de même pour les solutions à 25 et 30 %. Avec ces dernières le liquide intestinal est encore hypertonique après une heure, c'est-à-dire qu'au bout de ce temps le courant endosmotique n'est pas achevé. Par conséquent, la quantité de liquide présente dans l'intestin est pour ces solutions inférieure à celle qu'indiquerait la loi de proportionnalité, par rapport aux quantités retrouvées pour les solutions d'un titre plus faible. Pour les solutions à 25 et 30 %, ce

(1) V. BECKER : *Ueber das Verhalten des Zuckers beim thierischen Stoffwechsel.* Zeitschr. f. wiss. Zool., 1854.

(2) Arch. de DUBOIS-REYMOND, 1884.

(3) V. ANREP : *Die Aufsaugung im Magen des Hundes.* Arch. f. Physiol., p. 504, 1881.

n'est qu'au bout d'un temps plus long que l'isotonie du liquide intestinal est réalisée. En somme, le tableau précédent montre que lorsque l'expérience est arrêtée après une heure indistinctement dans tous les cas, le pourcentage de sucre du liquide retrouvé dans l'anse va en augmentant avec la richesse de la solution introduite. Il en résulte que pour rendre comparables entre elles les expériences où l'on fait varier la concentration des solutions, ce n'est pas la durée du séjour de la solution dans l'intestin qu'il faut uniformiser. Bien au contraire cette durée devrait varier suivant la concentration et dans la mesure exacte où cela serait nécessaire pour que l'équilibre isotonique du liquide intestinal avec le sérum sanguin fût obtenu. Cette condition n'est pas observée rigoureusement dans les expériences précédentes; cependant si l'on compare entre eux les n^os^ 1, 2, 3, 5, 7, où après une heure pour les trois premiers et deux heures pour les deux autres, la teneur pour cent du liquide intestinal en sucre se rapproche de la valeur qu'elle doit atteindre quand l'isotonie se trouve réalisée, on constate que les quantités de liquide présentes dans l'intestin augmentent proportionnellement aux concentrations des solutions introduites. Ainsi pour un même volume de liquide ingéré dans l'anse (20 c.c.) on retrouva dans l'intestin 37 c.c. avec une solution à 10 %, 56 avec une solution à 15 %; 74 c.c. avec une solution à 20 %; 97 c.c. avec une solution à 25 %; 108 c.c. avec une solution à 30 %. Or, avec 37 comme chiffre initial, les valeurs théoriques seraient 55,5; 74; 92,5; 111. Cette loi de proportionnalité se vérifie donc presque exactement. Elle se trouve naturellement exprimée de la même façon par les variations du rapport $\frac{l'}{l}$. Et pour prévenir l'objection qu'il s'agirait là de coïncidences fortuites, je mentionnerai seulement que dans une autre expérience avec la solution à 10 %, la quantité de liquide retrouvée dans l'anse fut de 35 c.c. et dans deux autres avec la solution à 20 % cette quantité fut respectivement 71 et 69 c.c., au bout d'une heure. On peut donc affirmer d'une manière certaine qu'à une concentration deux fois plus forte, répond un volume de liquide intestinal deux fois plus élevé. On remarquera que ce ne sont pas les volumes de liquide transsudés qui sont proportionnels aux concentrations, mais bien les volumes retrouvés dans l'anse (liquide introduit + liquide transsudé). Car puisqu'il est injecté dans l'anse pour chaque expérience un *même volume* de solution, que les solutions sont de concentration différente et qu'elles attirent de l'eau jusqu'à ce qu'elles soient devenues isotoniques, il est clair que les quantités de liquide transsudées, c'est-à-dire les différences entre les volumes retrouvés et les volumes introduits, doivent croître plus vite

que les concentrations. Ainsi les nombres 37, 56 et 74 qui expriment les quantités de liquide retrouvées dans l'anse pour l'introduction d'un même volume (20 c.c.) de solutions à 10, 15 et 20 °/₀ sont entre eux comme 10, 15 et 20 (ou comme 2, 3, 4, poids de sucre correspondants) mais les quantités respectives de liquide transsudées sont 17, 36 et 54.

Pour ce qui concerne les valeurs de la résorption du sucre dans leur rapport avec les différences de concentration des solutions, les chiffres du tableau précédent ne permettent pas de formuler une loi de proportionnalité rigoureuse. Tout ce qu'on peut dire, en négligeant certaines irrégularités, c'est que les quantités de sucre résorbées en des temps égaux croissent avec les concentrations. Théoriquement, il semble que l'on devrait là aussi rencontrer la loi de proportionnalité, puisque cette loi se vérifie pour les volumes de liquide retrouvés et que ceux-ci dépendent de la quantité de sucre présente dans l'intestin. Et effectivement c'est bien ce que l'on observerait, si l'expérience était arrêtée dans tous les cas au moment précis où cesse le courant endosmotique, c'est-à-dire au moment où le liquide intestinal devient isotonique au sérum. Si, par exemple, à ce moment les quantités de liquide intestinal étaient exactement proportionnelles aux concentrations, et si la teneur du liquide en sucre était tombée uniformément dans tous les cas à la même valeur, soit 4 °/₀, il est évident alors que les quantités de sucre résorbées seraient elles aussi proportionnelles aux concentrations. Mais on voit par les expériences relatées dans le tableau précédent, qu'après une heure pour une solution à 10 °/₀, la teneur du liquide intestinal en sucre était tombée à 3,66 °/₀, tandis que au bout du même temps elle était encore de 4,3 et 4,5 °/₀ pour les solutions à 15 et 20 °/₀. Si malgré ces variations de la teneur pour cent en sucre du liquide intestinal, le volume de ce dernier suit la loi de proportionnalité indiquée précédemment, cela tient à ce qu'il se modifie peu pendant un temps assez long après la cessation du courant endosmotique, ainsi que je l'ai déjà fait remarquer. Il suffit donc que l'expérience ne soit pas arrêtée avant le moment où l'équilibre isotonique du liquide intestinal est atteint, pour qu'on puisse vérifier cette loi de proportionnalité, et il importe peu que ce moment soit dépassé de quelques instants. Mais il n'en va plus de même pour la résorption du sucre. Si donc cette dernière suit aussi la loi de proportionnalité, on ne peut arriver à s'en rendre compte qu'en comparant entre elles des expériences où, au bout d'un temps variable, suivant les concentrations, la teneur pour cent du liquide intestinal en sucre est tombée à peu près au même chiffre. Cette circonstance se trouve réalisée dans quelques unes de nos expériences. Il suffit de rapprocher les nᵒˢ 1 et 7

du tableau précédent d'une des expériences où pour une solution à 25 %, la teneur du liquide intestinal en sucre était tombée au bout de deux heures à 3,7 %. Nous avons alors :

Titre de la solution %	Introduit dans l'anse		Retrouvé		Sucre résorbé en gr.
	Volume de la solution en c.c.	Sucre en gr.	Volume de liquide en c.c.	Sucre %	
10	20	2	37	3,66	0,64
25	20	5	97	3,75	1,36
30	20	6	108	3,75	1,95

Dans ces trois expériences les quantités de sucre résorbées, de même que les volumes de liquide retrouvés se rapprochent donc des valeurs théoriques qu'exigeraient la loi de proportionnalité aux concentrations. Aussi je pense que cette loi devrait être ainsi formulée : Pour des solutions sucrées hypertoniques de concentrations différentes, introduites sous un même volume dans des anses intestinales de même longueur, les quantités de liquide retrouvées et de sucre résorbées sont proportionnelles aux concentrations, dans le temps que les solutions mettent à devenir isotoniques.

Les mêmes considérations s'appliquent à la résorption du sucre considérée dans ses rapports avec les variations des doses, la dilution restant fixe. Là aussi l'équilibre isotonique étant plus rapidement atteint avec les doses faibles qu'avec les doses élevées, on ne saurait s'attendre dans des expériences d'égale durée à rencontrer une résorption proportionnelle aux doses de sucre introduites.

II. Résorption comparée des différents sucres.

Les expériences précédentes avec le glycose étaient instituées principalement dans le but de fixer les conditions qu'il convenait de réaliser pour établir une comparaison entre les diverses espèces de sucres au point de vue de leur résorption. Cette résorption comparée des sucres fut étudiée dans deux séries d'expériences. Dans l'une, les solutions des différents sucres furent présentées à l'intestin à la même concentration pondérale de 25 %. Dans l'autre on injecta dans l'anse intestinale les solutions des divers sucres en concentration équimoléculaire et isotonique au sérum.

A) *Résorption comparée des différents sucres en solutions hypertoniques.* — Opérant dans les mêmes conditions que dans les expériences précédentes avec le glycose, j'injectai dans une anse d'intestin grêle de un mètre de longueur 20 c.c. de la solution de sucre à 25 %, et déterminai au bout de

deux heures les volumes de liquide attirés dans l'intestin et les quantités de sucre résorbées. Le tableau suivant renferme les résultats obtenus :

Quantité de solution introduite (l) = *20 c.c. Quantité de sucre* (s) = *5 gr.*

Anse de 1 mètre. Durée de l'expérience : 2 heures.

Nos	Poids de l'animal en gr.	Nature du sucre	RETROUVÉ: Liquide en c.c. (l')	RETROUVÉ: Sucre o/o	RETROUVÉ: Sucre en gr.	Liquide transsudé en c.c. (t)	Sucre résorbé en gr. (s')	$\frac{l'}{l}$	$\frac{s'}{s}$	$\frac{s'}{t} \times 100$
1	2040	Raffinose	51	8,82	4,488	31	0,512	2,55	0,102	1,65
2	1950	Saccharose	68	6,23	4,236	48	0,764	3,40	0,152	1,59
3	2240	Lactose	63	7,00	4,41	43	0,59	3,15	0,118	1,37
4	2030	Maltose	63	6,89	4,34	43	0,66	3,15	0,132	1,53
5	2030	Glycose	90	4,4	3,96	70	1,04	4,5	0,208	1,48
6	2170	Id.	97	3,75	3,637	77	1,363	4,85	0,272	1,77
7	2400	Lévulose	90	4,4	4,00	70	1,00	4,5	0,208	1,43
8	2200	Galactose	98	3,71	3,635	78	1,365	4,9	0,273	1,75
9	2400	Mannite	89	4,38	3,9	69	1,1	4,45	0,220	1,59
10	2250	Arabinose	118	3,1	3,65	98	1,34	5,9	0,268	1,36
11	2050	Id.	120	3,0	3,6	100	1,4	6,0	0,280	1,40

Pour ce qui a trait à la transsudation de l'eau, on voit que les quantités de liquide retrouvées dans l'intestin et par conséquent le rapport $\frac{l'}{l}$ augmentent graduellement depuis le trihexose, raffinose (coeff. 2,5) jusqu'au pentose, arabinose (coeff. 6), en passant par les bihexoses (coeff. moyen 3, 2) et les hexoses (4, 6); en d'autres termes que le pouvoir d'attraction pour l'eau, ou l'énergie de l'action purgative de ces sucres, croît en raison inverse des poids moléculaires et en raison directe de la pression osmotique (de même que leur pouvoir diurétique, lorsqu'ils sont injectés dans le torrent circulatoire). On ne peut pas dire rigoureusement que ces valeurs du coefficient de transsudation soient inversement proportionnelles aux poids moléculaires, mais leur progression régulière est cependant digne d'attention. A ce propos il faut remarquer que pour les bihexoses qui se dédoublent dans l'intestin sous l'action des ferments sécrétés, le coefficient doit atteindre une valeur un peu plus forte que celle qu'il aurait si le sucre restait inaltéré. Tel était plus particulièrement le cas pour le sucre de canne, car le liquide intestinal au bout de deux heures renfermait toujours à côté du sucre non dédoublé (et qui assurément comptait pour la plus grande part) une proportion plus ou moins grande de sucre interverti dont la présence venait hausser la pression osmotique pendant le cours de l'expérience. Pour l'estimation du sucre restant dans l'intestin, le sucre réducteur était d'abord évalué, puis le saccharose non

dédoublé était interverti par ébullition avec l'acide sulfurique ; la somme du sucre réducteur était alors dosée, et ramenée par le calcul à sa valeur en sucre de canne.

La loi de proportionnalité du volume de liquide transsudé aux doses de solutions introduites dans l'intestin put aussi être vérifiée avec les divers sucres. C'est ainsi qu'avec le raffinose et l'arabinose, en injectant dans l'anse intestinale la moitié du volume précédemment employé, soit 10 c.c. de la solution à 25 %, on obtint au bout de deux heures 27 c.c. avec le raffinose et 64 c.c. avec l'arabinose.

ALBERTONI (loc. cit.) dans le mémoire où il étudie comparativement la résorption des différents sucres ingérés par la bouche chez des chiens, fait remarquer qu'avec le lactose, la quantité de liquide retrouvée dans le tube digestif était plus considérable que celle qui avait été introduite, « ce qui explique que le sucre de lait puisse être purgatif et soit employé dans ce but par le peuple ». Mais on peut constater dans ses propres tableaux d'expériences, que les solutions de glycose à 22 % amenaient elles aussi une forte exhalation d'eau dans le tube digestif, et que dans un cas avec le lactose, où cette transsudation fut particulièrement considérable, il s'agissait d'une solution à 50 %. En réalité on voit par mes expériences que le lactose est et doit être, d'après des lois physiques, moins purgatif que le glycose, de même aussi qu'il est moins diurétique que ce dernier en injection intraveineuse.

Etant donnée la relation étroite qui apparait entre le poids moléculaire des sucres et leur force d'attraction pour l'eau, on était, semble-t-il, en droit de s'attendre à ce qu'en s'élevant dans la série au-dessus des pentoses, jusqu'aux alcools tétravalents, la progression des valeurs de la transsudation de l'eau se maintiendrait. Aussi pensais-je que l'érythrite (poids moléculaire = 122) aurait une action purgative encore plus énergique que l'arabinose, d'autant que ce corps, ainsi que l'a constaté M. ARROUS, possède en injection intraveineuse une action diurétique extrêmement intense (coefficient diurétique moyen = 4, celui de l'arabinose étant 3,4, celui du glycose 2, 8, celui du lactose 2,2 pour les solutions à 25 %). Mais il n'en fut rien et le coefficient purgatif se trouva être 4,5 pour l'érythrite, le même par conséquent que pour le glycose. De même pour l'alcool trivalent, glycérine, le coefficient fut trouvé dans un cas 4,1, à la dilution de 25 %. L'arabinose marque donc une limite à laquelle dans la série des sucres, le coefficient purgatif cesse de croître. Il faut remarquer d'ailleurs que pour la diurèse, l'érythrite représente aussi une telle limite à l'accroissement du coefficient diurétique ; car celui-ci avec la glycérine

tombe à 2, comme je m'en suis assuré en injectant cette substance en solution à 25 % dans l'eau salée à 0,9 % (en solution aqueuse simple la glycérine détruit les globules rouges; elle ne les touche plus en solution saline isotonique).

En ce qui concerne la résorption étudiée comparativement pour les différents sucres en solution à 25 %, on remarquera tout d'abord dans le tableau précédent que le pourcentage de sucre du liquide retrouvé dans l'intestin au bout de deux heures varie selon les sucres, en sens inverse des quantités de liquide transsudées et dans le même sens que les poids moléculaires, c'est-à-dire qu'il va en diminuant du raffinose à l'arabinose. Il devait forcément en être ainsi; car puisque d'une part les solutions enfermées dans une anse intestinale tendent à se mettre en équilibre isotonique avec le sang, et que c'est au sucre que revient le principal rôle dans la réalisation de cet équilibre, et puisque d'autre part chaque sucre possède un coefficient isotonique propre qui augmente avec le poids moléculaire, il est clair que les teneurs pour cent en sucre du liquide intestinal, au moment où l'équilibre isotonique est atteint, doivent être en rapport direct avec les différences des poids moléculaires. Effectivement on peut constater que ces valeurs se rapprochent pour chaque sucre de celles qui fourniraient des solutions isotoniques au sérum, tout en demeurant pour certaines d'entre elles un peu inférieures aux valeurs théoriques, soit parce que l'expérience était prolongée un peu au delà du temps nécessaire à la réalisation de l'équilibre isotonique, soit parce que les sels transsudés prenaient une part plus ou moins grande à cet équilibre. L'écart était surtout accusé pour le raffinose qui, au bout de deux heures, tombait à 8,8 % dans le liquide intestinal, alors que sa solution isotonique au sérum serait théoriquement de 12 %. Pour les bihexoses, les hexoses et l'arabinose cet écart était beaucoup moins fort. Le pourcentage de sucre du liquide intestinal variait entre 6 et 7 avec le saccharose et le maltose, et atteignait 7 avec le lactose (le calcul exigerait 7,9); il oscillait autour de 4 avec les hexoses (le calcul donne 4,4); il était de 3 avec l'arabinose (calcul : 3,6).

Quant à l'intensité de la résorption, les chiffres du tableau inscrits dans les colonnes s' (quantités absolues de sucre résorbées) et $\frac{s'}{s}$ (quantités relatives) montrent qu'elle suit une progression régulière en rapport inverse avec les poids moléculaires. Sur les 5 gr. de sucre introduits dans l'intestin, il en était résorbé de 1 gr. à 1,36 gr. avec les hexoses et jusqu'à 1,4 gr. avec l'arabinose, tandis qu'avec les bihexoses et le raffinose, la résorption

était notablement plus faible. Du raffinose il n'était résorbé que 0,51 gr.; du lactose 0,59 gr.; du maltose 0,66 gr. et du saccharose 0,76 gr. Entre ces valeurs de la résorption et celles de la transsudation de l'eau il n'y a pas proportionnalité rigoureuse; toutefois on remarquera par les chiffres de la dernière colonne du tableau que le rapport entre ces deux quantités $\frac{s'}{t}$ tend vers une certaine valeur moyenne. Tous ces chiffres montrent clairement qu'il existe une relation directe entre l'intensité de la résorption des différents sucres et la pression osmotique de leurs solutions.

Par ces résultats, je m'écarte un peu des conclusions d'Albertoni pour qui la rapidité et l'intensité de la résorption du maltose et du saccharose sont beaucoup plus considérables que celles du glycose, et ne tombe d'accord avec lui que pour le lactose dont il trouve l'absorption comparativement plus faible. Mais on remarque, en étudiant les tableaux d'expériences de ce physiologiste, qu'il a employé pour les deux premiers sucres des concentrations plus fortes que pour le glycose, et que dans un cas où le maltose fut donné à 22 % l'absorption se trouva être égale à celle du glycose à la même concentration. Au surplus, Albertoni ayant adopté une technique toute différente de la mienne, je ne crois pas devoir insister sur ces divergences.

b) *Résorption comparée des sucres en solutions isotoniques.* — Il résulte des expériences précédentes, qu'en présentant à l'intestin les différents sucres en solutions hypertoniques et à la même concentration pondérale, l'intensité de la résorption croît en raison inverse du poids moléculaire de ces substances. Ce phénomène est évidemment en rapport avec la tension osmotique, celle-ci présentant, pour les diverses espèces de sucre à la même concentration, des valeurs d'autant plus élevées que le poids moléculaire est plus faible. Mais maintenant pour faire abstraction de ce dernier facteur, et rechercher quelle influence les autres propriétés des sucres auraient sur l'intensité de la résorption, j'ai introduit dans l'anse intestinale les différents sucres en solutions isotoniques entre elles. De plus, pour supprimer complètement le courant endosmotique, j'ai employé des concentrations telles que la pression osmotique des solutions fût égale à celle du sérum sanguin ou du moins s'en approchât de très près.

Pour réaliser avec les différents sucres des solutions isotoniques au sérum sanguin, il n'y avait qu'à s'appuyer sur cette donnée de de Vries, savoir que 3 molécules de sucre possèdent la même force attractive pour l'eau que 2 molécules de NaCl. Puisqu'on sait d'autre part que la solution de chlorure de sodium isotonique au sérum de lapin est de 0,95 %, il suffisait

pour avoir avec un sucre quelconque une solution isotonique au sérum d'exécuter un simple calcul d'après cette formule $\frac{3 \times p}{2 \times 58,5} \times 0,95$ (p étant le poids moléculaire du sucre employé et 58,5 celui du chlorure de sodium). Mais je pouvais aussi, pour effectuer ce calcul, me baser sur les valeurs limites isotoniques déterminées expérimentalement pour chaque sucre à l'aide de la méthode des globules rouges, valeurs que j'ai données au début de ce travail. Comme on sait, d'autre part, que cette même valeur limite est atteinte avec le sérum de lapin quand on l'additionne de 90 °/o d'eau environ (d'après les déterminations de HAMBURGER), il était facile d'établir par un simple calcul de proportion quelles devaient être les solutions sucrées isotoniques au sérum. Or, on arrive ainsi pour ces solutions à des valeurs plus élevées que celles que l'on obtient à l'aide du coefficient de DE VRIES. Cela tient à ce que les valeurs limites isotoniques, telles que je les ai déterminées par l'expérience directe, sont plus fortes que les valeurs théoriques obtenues au moyen de ce coefficient. De plus, les sucres sont des substances qui ne se dissocient pas, tandis que le sérum au contraire présente le phénomène de la dissociation de ses molécules en ions. Il en résulte que la tension osmotique du sérum étendu d'eau est déterminée par le nombre de ses molécules non dissociées + le nombre de ses ions. Si donc le sérum est additionné d'eau jusqu'à la valeur limite isotonique pour les globules rouges, il est bien exact de dire qu'à ce moment sa tension osmotique est égale à celle d'une solution sucrée portée elle-même à la valeur limite isotonique; mais un calcul de proportion édifié sur cette base, ne peut pas donner exactement le titre de la solution sucrée isotonique au sérum non dilué. En somme, on ne peut compter sur la méthode précédente pour déterminer d'une manière exacte les titres isotoniques au sérum, qu'en opérant avec des liquides qui se dissocient à peu près de la même façon que le sérum, comme par exemple les solutions de NaCl. Or, tel n'est pas le cas pour le sucre. C'est pourquoi les titres des solutions sucrées isotoniques au sérum déterminés par cette méthode sont trop élevés. Ainsi, par exemple la solution de glycose isotonique au sérum serait de 4,9 °/o en se basant d'une part sur la valeur limite isotonique de cette substance qui est 2,6 °/o, comme je l'ai trouvé par l'expérience directe, et d'autre part sur ce fait que le sérum de lapin doit être étendu de 90 °/o d'eau pour atteindre cette même valeur limite, tandis que en réalité la solution de glycose isotonique au sérum serait 4,4 °/o d'après le coefficient de DE VRIES. La méthode des globules rouges et de la dilution du sérum conduit donc à des valeurs un peu hypertoniques. Néanmoins,

j'ai employé aussi ces solutions parallèlement à celles qu'indique le calcul d'après le coefficient de DE VRIES.

J'ai comparé entre eux pour leur résorption des sucres à poids moléculaires très différents. Parmi les sucres à poids moléculaire élevé, j'ai choisi le raffinose, non seulement en raison de la grandeur de son poids moléculaire (504), mais encore parce que j'ai pu constater que ce sucre demeure absolument inaltéré dans l'intestin, ce qui n'était pas le cas avec les bihexoses, saccharose et maltose, et même avec le lactose; parmi les hexoses, le glycose et le galactose (poids moléculaire 180); parmi les pentoses, l'arabinose (150). Les valeurs limites isotoniques étant atteintes avec ces sucres pour des solutions à 7,5 °/₀ avec le raffinose 2,6 °/₀ avec le glycose; 2,2 °/₀ avec l'arabinose, la méthode de la dilution du sérum conduisait aux valeurs suivantes pour les solutions isotoniques au sérum : 14,2 °/₀ avec le raffinose, 4,9 °/₀ avec le glycose, 4,18 °/₀ avec l'arabinose. Calculés à l'aide du coefficient de DE VRIES, ces titres devaient être abaissés à 12 °/₀ pour le raffinose, 4,4 °/₀ pour le glycose; 3,6 °/₀ pour l'arabinose. Le tableau suivant indique les résultats des expériences.

Quantité de solution introduite 50 c.c.

Anse de 1 mètre. Durée de l'expérience : 2 heures.

Nos	Nature du sucre	Titre de la solution °/₀	Sucre introduit en gr. (s)	RETROUVÉ Liquide en c.c.	RETROUVÉ Sucre °/₀	RETROUVÉ Sucre en gr.	Sucre résorbé en gr. (s')	$\frac{s'}{s}$
1	Raffinose	14,2	7,1	63	10,3	6,289	0,611	0,08
2	—	12,0	6,0	58	9,5	5,510	0,49	0,08
3	—	9,0	4,5	46	9,06	4,167	0,333	0,07
4	Glycose	4,9	2,45	53	2,76	1,462	0,988	0,40
5	—	4,4	2,2	39	3,17	1,236	0,964	0,43
6	Galactose	4,9	2,45	48	3,41	1,636	0,814	0,33
7	Arabinose	4,18	2,09	60	2,64	1,584	0,506	0,24
8	—	3,60	1,8	48	2,37	1,137	0,663	0,36

On voit d'après cela qu'en variant les solutions des différents sucres de manière que chacune d'elles fut à peu près à la même concentration moléculaire que le sérum, l'intensité de l'absorption se montra la plus élevée pour les deux hexoses étudiés, glycose et galactose, moindre pour l'arabinose et comparativement beaucoup plus faible pour le raffinose, tant en valeur absolue s' qu'en valeur relative $\frac{s'}{s}$. Si en solution à 25 °/₀, l'intensité de la résorption pour l'arabinose atteignait celle du glycose, cela tenait donc à la concentration moléculaire plus élevée du premier de ces sucres.

Pour ce qui est du volume de liquide retrouvé dans l'intestin, il était un peu plus grand que le volume introduit lorsque les concentrations étaient calculées à l'aide de mes coefficients isotoniques pour les globules rouges; les solutions devaient dans ce cas être un peu hypertoniques. Lorsque les concentrations étaient calculées au moyen du coefficient de DE VRIES, le volume du liquide retrouvé était notablement diminué avec le glycose, mais peu modifié avec l'arabinose et augmenté avec le raffinose. Pour ce dernier sucre on n'obtint une diminution légère du volume du liquide intestinal qu'en abaissant la concentration notablement au-dessous de la valeur isotonique.

En résumé, lorsqu'on compare la résorption des différents sucres en les introduisant dans l'intestin en solutions hypertoniques et à la même concentration pondérale, on voit l'intensité de la résorption croître avec la diminution du poids moléculaire, c'est-à-dire avec l'augmentation de la pression osmotique. Mais si ces sucres sont présentés à l'intestin en solutions équimoléculaires et isotoniques au sérum, l'intensité de la résorption se montre prédominante pour les hexoses (spécialement glycose).

Montpellier, mai 1900.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität München.
(Dir. Prof. H. v. Tappeiner.)

Ueber die Wirkung von Tetramethylammoniumchlorid

VON

A. JODLBAUER.

(Mit 1 Curve im Text.)

In der Abhandlung v. Tappeiner's(1) « Ueber die Wirkung der Chlormethylate einiger Azole auf Atmung und Kreislauf » wurde auch das Tetramethylammoniumchlorid, ein Derivat des Ammoniumchlorids, wobei die 4 Wasserstoffe durch Methylgruppen ersetzt sind, in die Untersuchung gezogen. Der Körper, der sehr giftig ist, beeinflusst sehr stark Atmung und Blutdruck; Gaben von 25 mgr. pro Kilo bei Kaninchen lähmen die Atmung und bewirken ein Sinken des Blutdruckes bis auf einige Millimeter. Diese Erscheinungen sind auch von Dufaux(2) beschrieben, der aber auf eine nähere pharmakologische Untersuchung nicht eingeht und am Schlusse seiner Abhandlung die Hoffnung ausdrückt, es möge diese sehr interessante Base bald noch weiter untersucht werden. Auf die die Nervenendigungen lähmende Wirkung dieses Körpers wies Bufalini(3) hin, der das Tetramethyl- und Tetraaethylammonium als Ersatz für Curare vorschlug. Tillie(4) zog das Chlorid dieser Base in seiner Arbeit über Curare mehrmals zum Vergleich mit der Wirkung des Curare heran.

(1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 37, Jahrg. 1896, p. 325.
(2) Inaug. Dissertation, Berlin, 1888.
(3) Annal. di chimic. med., farm., 1885, p. 292.
(4) Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. 27, p. 1.

In wieweit das von DUFAUX verwendete Tetramethylammoniumpräparat chemisch rein war, lässt sich nicht ersehen. Jedenfalls liegen die von ihm für Frosch und für Kaninchen angegebenen tötlichen Dosen viel höher als die von mir gefundenen.

Bei der *Darstellung* des Chlorids geht man am besten vom Iodid aus. Das Tetramethylammoniumjodid, das aus den Fabriken bezogen wird, ist ein völlig unreines Präparat. Es enthält grosse Mengen von Iodammonium. Ich habe das Präparat deshalb selbst hergestellt nach den Angaben A. W. HOFFMANN's(1). « Die durch Einwirkung von Ammoniak auf einen Überschluss von Iodmethyl erhaltene Lösung setzt beim Erkalten prächtige, blendend weisse flache Nadeln ab, welche sich nur schwierig in kaltem Wasser lösen und durch öfteres Waschen mit kaltem und wiederholtes Umkrystallisieren aus siedendem Wasser leicht vollkommen rein erhalten werden können. Die Krystalle sind Tetramethylammoniumjodid; alle übrigen Salze bleiben in der Mutterlauge. »

Eine Analyse des auf diese Art dargestellten Präparates ergab 62,95 % und 63,12 % Iod. Der theoretische Gehalt wäre 63,13 %.

Die *grosse Giftigkeit* dieses Körpers legte den Gedanken nahe, ob derselbe sich nicht etwa bei dem Fäulnisprozesse bilden könne und ein *Ptomain* sei. Die schon erwähnte *Curare-artige Wirkung* könnte diese Vermutung stützen. PANUM(2), der als erster ein chemisch putrides Gift isoliert hat, vergleicht dasselbe seiner pharmakologischen Wirkung nach mit Curare. MORRIGGIA und BATTISTINI(3) erhielten aus Leichenteilen wässrige Extrakte von der Wirkung des Curare. SELMI stellte aus den Eiweissfäulnisprodukten eine krystallinische, alkaloidähnliche Substanz her, die dem Curare glich. Was die *chemische Constitution* betrifft, so findet sich unter den Ptomainen ein ganz ähnlich gebauter Körper, ebenfalls eine quaternäre Ammoniumbase, das Neurin. Dieses Trimethylvinylammoniumoxhydrat ist eine der interessantesten von BRIEGER aus faulem Fleische dargestellten Fäulnisbasen. Die Genese des Neurins erklärt BRIEGER aus dem durch die Fäulnis eintretenden Zerfall des Lecithins in seine Componenten : Stearinsäure, Palmitinsäure, Glycerinphosphorsäure und Cholin, und der Abspaltung eines Moleküls Wasser aus dem Cholin. Experimentell konnte er das Cholin nicht bis zum Neurin abbauen. Es war also die Idee, dass das Tetramethylammoniumhydroxyd sich in

(1) Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 79, p. 16, 1851.

(2) Cit. nach BRIEGER : *Ueber Ptomaine*, Berlin, 1885.

(3) Gazz. clinic. ital., 1875; Bericht der deutsch. chem. Gesellsch., 1876.

Fäulnisgemengen finden liesse, von mehreren Gesichtspunkten aus gerechtfertigt.

Um dieselbe weiter zu verfolgen, war es notwendig die pharmakologische Wirkung dieser Base genau kennen zu lernen.

Versuche an Kaltblütern.

Bei den an *Fröschen* angestellten Versuchen ging hervor, dass das Tetramethylammoniumchlorid vor allem ein Atemgift ist. Gaben von 0,0003—0,0004 gr. dem Lymphsack einverleibt, verlangsamen fast sogleich die Schlundatmung und bringen sie nach einigen Minuten zum Stillstand. Zu dieser Zeit ist auch die willkürliche Bewegung stark beeinflusst. Die Bewegungen sind matt und kraftlos und bald stellt sich vollkommene Bewegunglosigkeit ein. Elektrische Reize zeigen, dass die Lähmung peripher ist. Die Muskelsubstanz direkt gereizt reagirt. Dieses *Unvermögen der Reizübertragung vom motorischen Nerven auf die quergestreiften Muskeln* hat die Substanz mit vielen Ammoniumverbindungen gemeinsam. RABUTEAU (1) wies zuerst auf die Curare-Wirkung der Ammoniumbasen hin. BRUNTON und CASH (2) fanden diese Wirkung bei einer Reihe von Salzen und Hydraten von Alkylammoniumverbindungen. F. HOFMEISTER (3) studierte einige einfache Ammoniumsalze und Platinammoniumverbindungen. Er fand, « dass die Vermehrung der Zahl der Ammoniakgruppen innerhalb des Moleküls ein immer stärkeres Hervortreten einer curare-ähnlichen Wirkung zur Folge hat. » Dass die quaternären Basen der Fettreihe und der aromatischen Reihe ausnahmslos auf die Nervenenden wirken, hebt BOEHM hervor. Er hält es für wahrscheinlich, dass unter den Bedingungen der chemischen Struktur, welche eine intensive Nervenendwirkung hervorbringen, die quaternäre Bindung des Stickstoffs eine ist(4). »

Jedenfalls spielen die Methylgruppen dieses Körpers beim Zustandekommen dieser Wirkung ebenfalls eine grosse Rolle. HOPPE-SEYLER (5) fand für das Chinotoxin, das Dimethylsulfat des Dichinolins, dass es die vorhandenen Methylgruppen sind, die dem Körper die specifische Curare-Wirkung verschaffen. BROWN und FRASER (6) fanden, dass Methylirung und Aethylirung von verschiedenen Alkaloiden Curare-Wirkung hervor-

(1) Comptes rendus, vol. LXXVI, 1873, p. 887.
(2) Proceedings of the Roy. Soc. of London, 1883, vol. XXXV, p. 324.
(3) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Jahrg. 1883. Bd. 16, p. 393.
(4) Cit. nach SANTESSON. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1895, Bd. 35, p. 28.
(5) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 24, Jahrg. 1888, p. 241.
(6) Transact. of the R. Soc. of Edinburgh, XXV, 1868, p. 53.

bringen, so von Strychnin, Thebain, Brucin, Codein und Morphin. Im wesentlichen bestätigt wurden diese Angaben für Methylstrychnin von BUCHHEIM und LOOS (1), von G. VALENTIN (2), von LOEBISCH und SCHOOP (3), von FAURE (4) und von MUTERT (5), für Morphin von D. B. DOTT und RALPH STOCKMANN (6) sowie von HARTWICH (7). TILLIE (8) dagegen vertritt die Ansicht, dass durch die Addition der Methylgruppe zum Strychnin « nicht eine völlige Umwandlung, des Wirkungscharakters, sondern lediglich eine Modifikation der Aufeinanderfolge und der Intensität der Grundwirkung des Strychnins » eintritt. Dieselbe Nervenenden lähmende Wirkung fanden JOLYET und CAHOURS (9) beim Methylanilin.

Die kleinste Dosis des Tetramethylammoniumchlorids die eben zu vollkommener Lähmung führt ist bei Esculenta 0,000005 pro 1 gr. Körpergewicht. Sie tritt nach 8—10 Minuten ein, und hält ca 2 Stunden an. Nach dieser Zeit beginnt der Frosch reflektorisch wieder zu reagieren. Die Atmung beginnt wieder und es kommt zu vollkommener Erholung. Je grösser die injicierten Dosen sind, um so länger dauert der Lähmungszustand. Mit der zwanzigfachen Dosis 0,00005 gr. per 1 gr. Körpergewicht hält derselbe 3 Tage an. Noch höhere Dosen sind tötlich, indem das Herz zu schlagen aufhört.

I. — Injektion von 0,000005 pro 1 gr. Körpergewicht. Atmung nach einer Minute stark verlangsamt. Nach 5 Minuten willkürliche Bewegungen eingestellt. Nach 1/2 Stunde auf Kneifen der hinteren Extremität schwache Bewegung. Nach ca 3 Stunden Bewegungen und Atmung wieder normal.

II. — Injektion von 0,00001 pro 1 gr. Körpergewicht. Nach 2 Minuten Atemstillstand. Nach 3 Minuten völlige Lähmung, die ca 4 Stunden anhält.

III. — Injektion von 0,00002 pro 1 gr. Körpergewicht. Fast sogleich nach der Injection Atemstillstand und alsbald Lähmung. Nach 1 1/2 Tagen Erholung.

IV. — Injektion von 0,00003 pro 1 gr. Körpergewicht. Der Atemstillstand und die Lähmung halten 2 Tage an.

V. — Injektion von 0,00005 pro 1 gr. Körpergewicht. Die Erholung beginnt erst am 4. Tage.

---

(1) ECKHARD's Beitr. f. Anat. u. Physiol., 1870, Bd. 5, p. 179.
(2) PFLÜGER's Arch. 1873, Bd. 7, p. 222.
(3) Wiener Akademie Berichte, 1855, Bd. 92, Abt. 2, p. 1001.
(4) Inaug. Dissertation Dorpat, 1880.
(5) Inaug. Dissertation Kiel, 1894.
(6) Proceedings of the Royal Society of Edinburgh, 1890, vol. XVII, p. 321.
(7) Inaug. Dissertation Kiel, 1896.
(8) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 27, Jahrg. 1890, p. 21.
(9) Comptes rendus, vol. LXVI, Jahrg. 1868, p. 1131.

Auf die *Nervenstämme* wirkt das Tetramethylammoniumchlorid nicht ein. Wurde der Gastrocnemiusmuskel mit dem Nervus ischiadicus herauspräparirt und der Muskel in ein Schälchen mit physiologischer Kochsalzlösung gebracht, während der Nerv über einem kleinen Reiter aus Kork in ein daneben stehendes Gefäss mit 0,2 % Tetramethylammoniumchloridlösung hing, blieb noch nach vielen Stunden der Muskel vom Nerv aus erregbar.

Wirkt das Tetramethylammonium auf die *sensiblen Nerven* des Frosches? Um diese Frage zu entscheiden, ist es nötig die hinteren Extremitäten völlig von dem Gifte abzuschliessen. Es geschieht dies am besten, nach der von Cl. Bernard angegebenen Methode, bei der mit sorgfältiger Schonung des Plexus auf beiden Seiten der Hüftbeine die sämtlichen Weichteile ligiert werden. Da Goltz gezeigt hat, dass vom Gehirn aus Erregungen zu den Centren des Rückenmarks gehen, welche das Reflexvermögen schwächen, ist es, um einwandfreie Versuche anzustellen, nötig das Grosshirn unterhalb der Medulla ablongata vom Rückenmark abzutrennen. An so präparierten Fröschen zeigte es sich nun, dass nach der Vergiftung mit Tetramethylammoniumchlorid in kleinen Dosen, sowie in Mengen, die die zur völligen Lähmung nötigen weit überschreiten, von den vergifteten, wie unvergifteten Stellen aus elektrische Reize Reflexbewegungen auslösen. Es bleiben also die sensiblen Nervenendigungen unbeeinflusst. Ferner zeigt der Versuch, dass die *Leitung im Rückenmark* erhalten ist. Es wurde hiebei auch die Erfahrung gemacht, dass die Reflexe im Hochsommer viel intensiver ausfallen, wenn die Frösche vor dem Versuche einige Tage auf Eis gekühlt sind.

Sehr grosse Dosen, die das fünfzigfache der Normaldosis, das heisst der Dosis, die eben zu peripherer Lähmung führt, überschreiten, bringen auch eine Lähmung der sensiblen Endigungen hervor. In diesem Zustand lösen auch elektrische Reize auf das blosgelegte Rückenmark keine Bewegung der unterbundenen Extremitäten mehr aus : Es ist auch das Rückenmark gelähmt.

Tillie hat in seiner Abhandlung über die Wirkung des Curare das Verhalten von *Gehirn und Rückenmark* studiert. Er bewies, dass geringe Dosen Curare die reflexhemmenden Centren im Gehirne erregen, grosse Dosen dieselben lähmen und sodann die Reflexerregbarkeit im Rückenmark bis zum Tetanus steigern. Dass es nur in seltenen Fällen zu einem Tetanus kommt, erklärt er damit, dass durch die allgemeine Gefässparalyse die nötige Giftmenge nicht ins Rückenmark gelangen kann. Wird das Gift nach Ligatur der Aorta abdominalis communis, einer Aorta ascendens

und eines Trunkus pulmo-cutaneus langsam in die andere Aorta dicht am Herzen injicirt, so dass das Gift durch die Occipito-vertebrales zum Centralnervensystem fliessen muss, so tritt stets an den abgebundenen Extremitäten Tetanus auf. Ebenso, wenn das Gift direkt auf das freigelegte Rückenmark aufgeträufelt wird.

Ich habe viele derartige Versuche angestellt und nie eine erregende Wirkung des Tetramethylammoniumchlorids auf das Rückenmark gesehen.

Eine interessante Erscheinung spielt sich vor dem Eintritte der völligen Reflexlosigkeit an den *Muskeln* ab. An den Muskelgruppen der oberen wie unteren Extremität kommt es zu fibrillären Zuckungen. Da dieselben auch nach Durchschneidung des Nerven auftreten, können sie nur von den Nervenendigungen oder der Muskelsubstanz selbst ausgehen. Wurde dem Frosche zuerst Curare injicirt, so traten sie nicht auf. Es würde sich also um eine Erregung der Nervenenden handeln. Allerdings könnte durch das Curare die Muskelsubstanz selbst eine derartige Veränderung erleiden, dass die fibrillären Zuckungen nicht mehr zu stande kommen können. Diese Annahme erscheint sogar wahrscheinlich, da diese Muskelzuckungen bei der Vergiftung mit Tetramethylammoniumchlorid dann auftreten, wenn die willkürlichen Bewegungen nur mehr sehr matt sind und die Rückenlage ertragen wird, wenn also schon die Nervenenden lähmende Wirkung begonnen hat. Diese fibillären Zuckungen treten auch dann auf, wenn man den Gastrocnemiusmuskel, dessen Perimysium unverletzt ist und der in physiologischer Kochsalzlösung unbewegt liegen bleibt, in 0,1 % Tetramethylammoniumlösung bringt; die Zuckungen halten mehrere Minuten an.

Was die *Einwirkung* des Tetramethylammoniumchlorids *auf das Herz* betrifft, so sind die Mengen, die eben zu peripherer Lähmung führen, wirkungslos. Grössere Dosen verlangsamen den Herzschlag. Doch selbst die 100-fache Menge der Normaldosis, die bereits Rückenmarkslähmung erzeugt, führt nicht zum Herzstillstand. Erst 500—1000fache Menge der Normaldosis können Herzstillstand erzeugen. Die Verlangsamung der Herzbewegung lässt sich in den meisten Fällen durch Atropin aufheben. Hat die Pulsverlangsamung lange Zeit bestanden, konnte durch Atropin keine Beschleunigung mehr erzielt werden. Dass aber auch bei kurzbestehender Pulsverlangsamung die Atropinwirkung nicht stets auftrat, kann damit zusammenhängen, dass den einzelnen subcutanen Injektionen bald mehr, bald weniger von dem Tetramethylammonium in den Kreislauf gelangte. Das Gift blieb in den einzelnen Fällen in den Rückenlymphsack

injicirt liegen. Ähnliches fand BÖHM(1) beim Curarin. « Es fanden sich eine Stunde nach der Vergiftung bei der Präparation noch Reste der Lösung im Lymphsack vor. Die Resorption wird offenbar durch die allgemeine Gefässlähmung, welche grössere Curarindosen auch bei Fröschen bedingen und die zu einer stetigen Abnahme des Herzvolums führt, eine Grenze gesetzt. » Es wurden deshalb Versuche mit der ENGELMANN'schen Suspensionsmethode gemacht, wobei das Tetramethylammoniumchlorid direkt in die Venen injicirt wurde. Es zeigte sich, dass bei Injektion von 0,00004 gr. pro 1 gr. Körpergewicht, also mehr als der 100-fachen Menge der Normaldosis nach 5 Minuten die Zahl der Herzschläge von 60 auf 33 in der Minute sank. Dabei ist die Zeitdauer vom Moment der Atriumsystole bis zum Ende der Ventrikeldiastole, also die Zeitdauer der Herzperistaltik nicht geändert, sie beträgt 1 $^1/_6$—1 $^2/_6$ Sekunden. Die Verlängerung der Herzperioden rührt also ausschliesslich von den Pausen her. Die Höhe der Curven stieg dabei von 11 mm. auf 11,5. Dieser Zustand blieb sich lange Zeit gleich, nur dass die Curvenhöhe auf 14 mm. stieg. Eine weitere gleich grosse Injektion brachte die Höhe zum Absinken auf 9,5 mm. Die Zeit der Herzperistaltik blieb unverändert. Die Zahl der Systolen betrug 27 in der Minute. Die wiederholte Injektion änderte den Curvencharakter in so ferne als der letzte grosse Anstieg, der mit dem Moment beginnt, an welchem die von der Ventrikelsystole herrührende Verkürzung den durch Dehnung der Aorten bewirkten Längenzuwachs der Herzachse zu übertreffen anfängt, nicht mehr steil, sondern bogenförmig erfolgt. Dadurch wächst die Zeitdauer der Herzbewegung auf 1 $^4/_6$ Sekunden. Die Herzpausen betrugen 1 $^1/_6$ Sekunden. Bei weiteren Injektionen entstanden Pausen von 4 und mehr Sekunden. Auf Atropininjektionen wurden die Pausen wieder kürzer, bis $^4/_6$ Sekunden, während die Dauer der einzelnen Herzperistaltik weiter zunahm.

Die Verlangsamung der Herzschläge ist also wesentlich verursacht durch Vagusreizung.

Versuche an Warmblütern.

Die tötliche Dosis für **Mäuse** ist 0,00002 gr. auf 1 gr. Körpergewicht. Dosen von 0,00001—0,000015 bringen anfänglich eine Beschleunigung dann eine Verlangsamung der Atmung hervor. Der Gang ist etwas schwerfällig, was sich besonders an den hinteren Extremitäten zeigt; der Körper wird beim Laufen nicht mehr vom Boden abgehoben, sondern

(1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1895, Bd. 35, p. 19.

geschleift. Die niedrigste tötliche Dosis zeigt anfänglich das gleiche Vergiftungsbild. Die Atmung wird nach ca 1/4 Stunde dyspnoeisch; es tritt Zittern am ganzen Körper ein; das Tier legt sich zur Seite; es beginnen klonisch-tonische Krämpfe, dann starke Dyspnoe, die zum Respirationsstillstand führt; das Herz schlägt noch lange Zeit weiter.

Für **Meerschweinchen** ist die tötliche Dosis ebenfalls 0,00002 gr. pro 1 gr. Körpergewicht. Die Vergiftungserscheinungen sind die gleichen wie bei den Mäusen. Bei höheren Dosen setzt fast sofort nach der Injektion die Atembeschleunigung ein, der alsbald Dyspnoe folgt. Nach $^1/_2$—1 Min. fällt das Tier zur Seite; unter einigen klonischen Zuckungen der Extremitäten tritt Atemstillstand ein. Ca 2 Minuten liegt das Tier regungslos da; nach dieser Zeit beginnen in den meisten Fällen Zuckungen an den vorderen, besonders aber an den hinteren Extremitäten, die bis zu 5 Min. dauern können. Da das Herz noch lange nach dem Atemstillstand weiter schlägt, könnte die Erscheinung von der im Blute angehäuften Kohlensäure herrühren. Doch traten die Zuckungen auch ein, wenn das Tier mittels Trachealkanüle künstlich beatmet wurde. Auch nach Ischiadicusdurchschneidung blieben dieselben an den Hinterbeinen bestehen. Ich glaube, dass die Erscheinungen identisch sind mit den am Froschmuskel beschriebenen.

Beim **Kaninchen** liegt die mortale Dosis etwas niedriger: 0,006—0,008 pro Kilo Körpergewicht subkutan. Ganz kleine Dosen von 0,001 beeinflussen nur die Atmung. War dieselbe in bekannter Weise von der Trachea aus mit Schreibkapsel und zwischen geschalteter Luftvorlage mit Seitenöffnung registriert, so sah man eine Zunahme der Intensität; die Höhe des Hebelausschlages stieg von 17 mm. auf 19,5. Auch die Frequenz der Atmung nahm zu von 102 auf 114 in der Minute. Gaben von 0,003 brachten Frequenz uud Intensität der Atemzüge zum Absinken. Zugleich fiel der Blutdruck und verringerte sich die Zahl der Herzschläge. Durch Bauchaortenkompression stieg der Blutdruck an, jedoch nicht zur ursprünglichen Höhe. Das Absinken wird also von centraler oder peripherer Lähmung der Vasomotoren herrühren. Die Leistungsfähigkeit des Herzens scheint nicht beeinflusst zu sein; denn nach dem Absinken des Blutdrucks bringen auch grosse Giftdosen keine weitere Veränderung mehr hervor. War die Respiration zum Stillstande gekommen, so brachte die künstliche Beatmung den Blutdruck nicht mehr zum Steigen. Die Tiere lagen bei einem Druck von 25 mm. Quecksilber über eine Stunde völlig reflexlos aufgespannt. Wurden sie nach Unterbindung der Carotis abgebunden und zur Seite gelegt, so zeigten sich nach ca 5 Minuten wieder leichte Atembewegungen,

nach einiger Zeit konnten sich die Tiere wieder erheben und erholten sich vollständig. Der Kohlensäurereiz scheint die Atmung wieder ausgelöst zu haben. Von vielen in dieser Richtung ausgeführten Versuchen möge hier einer folgen :

Kaninchen, 2800 gr. schwer, erhalt subcutan Tetramethylammoniumchlorid in 0,95 % Lösung. Luftröhre mit Schreibkapsel, Carotis mit Hg-Manometer verbunden.

ZEIT	Druck mm. Hg.	Puls-frequenz pro Min.	RESPIRATIONS-		BEMERKUNGEN
			Frequenz	Intensität	
2 h. 04′	95	276	102	17	
2 h. 05′					Injektion von 0,3 c.c. = 0,00285, also 0,00098 pro Kilo Körpergewicht.
2 h. 08′	103	282	102	18	
2 h. 15′	99	282	102	18,5	
					Injektion von 0,5 c.c. = 0,00475; also 0,0017 pro Kilo Körpergewicht.
2 h. 18′	101	270	120	19	
2 h. 25′	95	270	114	19	
					Injektion von 0,6 c.c. = 0,0057; also 0,00106 pro Kilo Körpergewicht.
2 h. 28′	93	258	114	19,5	
2 h. 40′	87	258	114	19,5	
					Injektion von 0,8 c.c. = 0,0076; also 0,0027 pro Kilo Körpergewicht.
2 h. 45′	80	228	114	17,5	
2 h. 46′					Injektion von 1,0 c.c. = 0,0095; also 0,0034 pro Kilo Körpergewicht.
2 h. 49′	72	204	102	15,5	
2 h. 50′	68	192	96	14,5	
	65	163	90	11,5	Starke Thränensekretion. Ansammlung seröser Flüssigkeit in der Kanule. Reflexe sind erloschen.
2 h. 55′	76	132	90	10,5	
2 h. 57′	80	114	84	8	
					Die Atmung erlischt nach einiger Zeit vollständig. Künstliche Atmung.
4 h.					Da der Blutdruck bis 25 mm. Hg sank und sich lange Zeit so niedrig hielt, wurde die Carotis abgebunden und das Tier zur Seite gelegt. Das Tier begann nach 5 Min. spontan wieder zu atmen und erholte sich vollständig.

Bei diesen subcutanen Injektionen kam es ausserdem zu starker Sekretion der Thränendrüse, der Speicheldrüsen, sowie der Schleimhaut des Respirationstractus. In einem Versuche wurden 25 c.c. Speichel aufgefangen. Auch trat starke Diurese ein, die bei Dosen, die bereits die Atmung lähmen, das fünfzigfache der normalen Harnmenge betragen kann.

Harn nach Blasenschnitt direkt aus der Blase aufgefangen.
Die Injektionen erfolgten intravenös.

ZEIT	HARNMENGE	BEMERKUNG
10 h. 10'	0,1	
10 h. 20'	0,1	
		Injektion von 25 c.c. 0,6 % ClNa.
10 h. 30'	0,1	
		Injektion von 25 c.c. 0,6 % ClNa.
10 h. 40'	0,3	
10 h. 50'	0,2	
		Injection von 0,3 c.c. einer 0,04 % Lösung von Tetramethylammoniumchlorid = 0,00012.
11 h.	0,3	
		Injektion von 1 c.c. = 0,0004 gr.
11 h. 10'	0,8	
		Injektion von 2 c.c. = 0,0008 gr.
11 h. 20'	0,5	
		Injektion von 4 c.c. = 0,0016 gr. Künstliche Respir.
11 h. 30'	5,0	
11 h. 40'	0,3	
		Injektion von 4 c.c. = 0,0016 gr.
11 h. 50'	2,5	
11 h. 60'	0,4	

Um mit *Tetramethylammoniumchlorid per os* die gleichen Wirkungen zu bekommen, wie subcutan, sind die 5—10-fachen Dosen nötig. Per os ist demnach die Substanz viel weniger giftig.

Eine besondere Art von Wirkung auf Athmung und Kreislauf ergaben die intravenösen Injektionen. 0,0001—0,0002 gr. pro Kilo Tier in die Vena jugularis injicirt führten zu Atemstillstand, der je nach der injicirten Menge längere oder kürzere Zeit anhielt. Dann setzte die Respiration spontan wieder ein, anfangs etwas verlangsamt und klein, um bald die ursprüngliche Höhe und Frequenz wieder zu erreichen. Bei einem Versuche dauerte bei Injection von 0,0001 pro Kilo Tier die Atempause 5 Sekunden, bei 0,0002 gr. 12 Sekunden, bei weiteren 0,0002 gr. 13 Sekunden, bei 0,0004 gr. 16 Sekunden, bei 0,0006 gr. 12 Sekunden. War eine gewisse Menge Gift in den Körper gelangt, so blieb Frequenz und Intensität der Atmung unter der anfänglichen Höhe und es musste, um das Tier am Leben zu erhalten, künstlich respiriert werden.

Liess man das Tier in ein geschlossenes Gefäss atmen, das nur mit einer Schreibkapsel in Verbindung stand, so sah man mit der Injektion die Hebelausschläge kleiner werden, dann stieg der Hebel über die ursprüngliche Höhe an und hielt sich auf derselben so lange, bis das Tier wieder zu atmen begann. Der Stillstand der Athmung erfolgt also in starker Exspiration.

Mit dem Atemstillstand traten auch wesentliche Änderungen im

Kreislauf ein. Der Blutdruck fiel stark ab, oft bis auf 20 mm. Hg. unter Auftreten hoher Vaguspulse. Dieselben schwanden allmählig und der Blutdruck stieg im Laufe einiger Minuten wieder zur ursprünglichen Höhe an. (Vergleiche die Curve auf S. 194.)

Versuch.

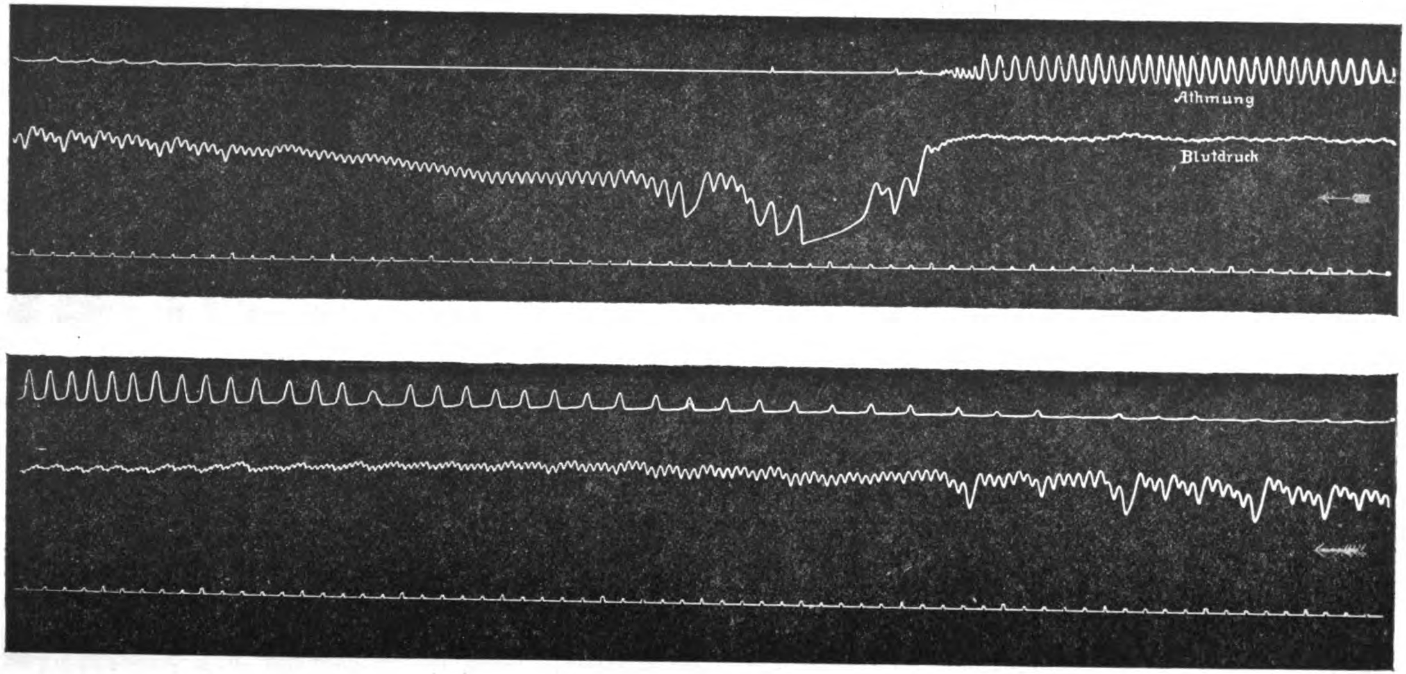
Kaninchen 2100 gr. schwer, erhält in die Vena jugularis 0,1 % Tetramethylammoniumchloridlösung. Luftröhre mit Schreibklapel, Carotis mit Hg-Manometer verbunden.

Die Zahlen in Klammern bedeuten die Veränderung sofort nach der Injektion.

ZEIT	Druck mm. Hg.	Pulzfrequenz pro Min.	RESPIRATION Frequenz pro Min.	Intensität	Pause in Sekunden	BEMERKUNGEN
11 h. 05′	123	216	156	10,5		Injektion von 0,0002 gr.
	(53)	(120)			4	
11 h. 06′	88	156	114	9,5		
11 h. 07′	96	192	126	10		
11 h. 08′	118	192	132	15		
11 h. 14′						Injektion von 0,0003 gr.
	(22)	(126)			3	
11 h. 15′	48	132	102	5,5		
11 h. 16′	108	180	120	7		
11 h. 19′	114	180	120	11		
11 h. 32′						Injektion von 0,0005 gr.
	(28)	(120)			15	
11 h. 35′	114	186	108	6		
11 h. 37′	114	189	102	7		
11 h. 50′						Injektion von 0,001.
	(24)	(138)				Athmung setzt wieder ein, aber völlig ungenügend.
11 h. 52′	90	192				Künstliche Respiration.
11 h. 54′						Injektion von 0,001.
	(72)	(126)				
11 h. 56′	72	144				Tier völlig reflexlos.
12 h.	66	150				
12 h. 10′						Injektion von 0,001.
	(48)	(126)				
12 h. 12′	48	132				
12 h. 20′	36	138				Da der Blutdruck nicht mehr ansteigt, wird der Versuch abgebrochen.

Die Pulskurve ist hiebei der bei starker elektrischer Reizung des Vagus, die zu vorübergehenden Herzstillstand führt, sehr ähnlich.

Wurden die Vagi durchschnitten, so waren die Pulselevationen viel geringer, ebenso die Blutdrucksenkung. Derselben schloss sich meist ein Ansteigen über die ursprüngliche Höhe an. Nach mehrmals wiederholten Injektionen, nachdem die im Körper befindliche Giftmenge die Atmung bereits stark geschädigt hat, und künstlich respirirt werden muss, bleibt die Blutdrucksenkung längere Zeit bestehen. Das Ansteigen erfolgt ganz


Athmung
Blutdruck

allmählig und nicht mehr bis zur Ausgangshöhe. So sinkt der Blutdruck bei jeder neuen Injektion mehr und mehr ab. Es stellen sich hohe Pulse ein, die vom Vagus unabhängig sind, da derselbe bereits elektrisch unerregbar ist. Auch grosse Giftmengen bleiben in diesem Stadium wirkungslos.

Kaninchen, 2400 gr. schwer, erhält intravenös Tetramethylammoniumchlorid in 0,05 % Lösung. Versuchsanordnung wie vorher.

ZEIT	Druck mm. Hg.	Puls-frequenz pro Min.	RESPIRATIONS-		BEMERKUNGEN
			Frequenz pro Min.	Intensität	
10 h.	106	210	126	11,5	
10 h. 05'					Injektion von 0,0002 gr.
	(59)	(84)			
10 h. 06'	89	186			
10 h. 07'	99	180	102	8	
10 h. 25'	110	234	54	8	
					Beide Vagi durchschnitten. Injektion von 0,0002 gr.
	(94)	(96)			
10 h. 26'	106	180	54	8	
10 h. 42'	105	246	48	7,5	
					Injektion von 0,0003 gr.
	(93)	(90)			
10 h. 43'	108	108	54	8,5	
10 h. 50'	100	228	48	7,5	
					Injektion von 0,0003 gr.
	(88)	(102)			
10 h. 51'	106	102	48	7	
					2 mal wiederholte Injektionen verlaufen ebenso.
11 h. 04'	110	192	48	7,5	
					Injektion von 0,0003 gr.
	(136)	(84)			
	(74)	(150)			
11 h. 05'	96	144	48	5,5	
11 h. 07'	116	180	48	7	
11 h. 11'	131	216	42	5,5	
					Atmung ungenügend. Künstliche Respiration. Weitere Injektionen bringen Blutdruck bis auf 30—40 mm. Hg zum Absinken; steigt nur langsam wieder an und nicht mehr zur ursprünglichen Höhe. Starke Thränensekretion. Tier vollkommen reflexlos. Aortenkompression steigert den Blutdruck von 48 mm. auf 89 mm.

Bei einigen kymographischen Versuchen traten nach Vagusdurchschneidung nur mehr geringe Pulselevationen auf; der Blutdruck blieb unverändert oder stieg sogar an. Stets kam es zur Blutdrucksteigerung, wenn die Vagusenden durch Atropin gelähmt waren.

Aus einem Versuche mit durch Atropin gelähmten Vagusenden.

Versuchsanordnung wie vorher. Injektion von Tetramethylammmoniumchlorid in 0,05 % Lösung.

ZEIT	Druck in mm. Hg.	Puls-frequenz pro Min.	RESPIRATION Frequenz pro Min.	Intensität	Pause in Sekunden	BEMERKUNGEN
11 h. 45'	108	270	48	17,5		
						Injektion von 0,0004 gr.
	(162)	(252)			13	
11 h. 46'	128	ca 260	36	17		
12 h. 09'	110	270	48	11		
						Injektion von 0,0008 gr.
	(160)	(240)			16	
	(98)	(240)				
12 h. 10'	134	246	21	14		
12 h. 29'	124	258	30	10		
						Injektion von 0,0012 gr.
	(146)	(250)			12	
	(74)	(234)				Natürliche Atmung setzt ein, aber unvollkommen. Künstliche Respiration.
12 h. 30'	60	234				
12 h. 31'	30	234				Der Blutdruck blieb so niedrig. Bauchaortakompression bringt ihn zum Ansteigen. Nach über 1 Stunde künstlicher Beathmung, hat er wieder die Hohe von 140 mm. Hg.

Dieses Ansteigen des Blutdruckes ist sehr bedeutend, von 108 mm. Hg. auf 162, aber rasch vorübergehend. Werden grössere Mengen injiciert, so folgt demselben ein rasches Absinken unter die ursprüngliche Druckhöhe. Auch dieses verschwindet anfänglich rasch wieder; es hält dagegen lange an bei grösseren Dosen, welche die Atmung zum Stillstand bringen.

Fassen wir die Wirkung des Tetramethylammoniumchlorids auf den Kreislauf zusammen, so findet eine *starke Reizung des Vagus* statt und zwar *central wie peripher;* zugleich aber auch eine *starke Erregung der Gefässnervencentren.* Bei grösseren Mengen folgt dieser Erregung der Gefässnervencentren eine Lähmung, wie auch die Vagusendigungen gelähmt werden. Die mit der Substanz angestellten kymographischen Versuche lagen nicht alle so klar wie die hier mitgeteilten. Es hängt dies davon ab, dass bald die Wirkung, welche die Erregung der Vagi hervorruft, bald die durch die Erregung der Gefässnervencentren erzeugte in den Vordergrund tritt und dass bald der Vagus eher gelähmt wird, bald die Gefässnervencentren.

Was die Wirkung auf die Atmung betrifft und die *in starker Exspirationsstellung stattfindenden Atemstillstände,* so liegen Beobachtungen v. TAPPEINER (1)

(1) Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. 37, p. 325, 1896.

vor, der dieselben Stillstände bei intravenöser Injektion von Phenylmethylisoxazolchlormethylat fand. Er setzte diese Wirkung « in Parallele mit den Erscheinungen bei Reizung peripherer Nerven » und verglich sie mit der, welche die Einwirkung reizender Dämpfe auf die Nasenschleimhaut erzeugt. KRATSCHMER (1) fand, das durch Einblasen der Dämpfe von Chloroform, Aether, Tabakrauch und anderen Substanzen die Athmung in Exspirationsstellung stille steht, während starke Pulsverlangsamung und Blutdrucksteigerung auftritt. Während des Atemstillstandes ist die Stimmritze geschlossen. KRATSCHMER zeigte, dass bei Durchschneidung des Ramus ophthalmicus des Nervus trigeminus diese Wirkung reizender Dämpfe nicht mehr auftrat und schloss daher, dass sie eine periphere sein müsse, ausgehend von der Nasenschleimhaut. v. TAPPEINER wandte statt der Durchschneidung die Anaesthesierung der Nasenschleimhaut mittels Cocain an. Auch hiebei blieb der KRATSCHMER'sche Reflex (Athemstillstand in Exspirationstellung, Verschluss der Stimmritze, Blutdrucksteigerung und Pulsverlangsamung) aus. Ebenso kamen auch bei Injektion von Phenylmethylisoxazolchlormethylat diese Wirkungen nicht mehr vor.

Es handelte sich hiebei nicht um eine Resorptionswirkung des Cocains, sondern um eine lokale. Denn die gleich grosse Menge Cocain, welche zur Bepinselung der Nasenschleimhaut verwendet wurde, subcutan gegeben, beeinflusste das Zustandekommen des Reflexes nur in ganz geringem Grade. Es war also klar, dass « es sich bei intravenöser Applikation von Methylphenylisoxazolchlormethylat um eine periphere Wirkung handelt, vermutlich um eine spezifische Erregung von Nervenendigungen in der Nasenschleimhaut. » « Die völlige Wirkungslosigkeit des freien Methylphenylisoxazols beweist, dass die Wirkung nur dem mit Chlormethyl verbundenen Isoxazol zukommt, bez. an dessen Eigenschaft als Ammoniumbase gebunden ist. »

Es frug sich nun, ob der durch Tetramethylammoniumchlorid verursachte Atemstillstand ebenfalls mit Verschluss der Stimmritze einhergeht. Die Tiere wurden tracheotomiert und der obere Stumpf der Luftröhre dicht unterhalb des Kehlkopfes abgeschnitten, so dass beim Hineinsehen in die kurze Kehlkopfröhre das Spiel der Stimmbänder genau verfolgt werden konnte. Auch beim Tetramethylammoniumchlorid liegen während des Atemstillstandes die Stimmbänder eng an einander an.

Wir haben es also mit denselben Erscheinungen zu thun wie beim KRATSCH-

(1) Sitzungsberichte d. Wiener Akademie, Bd. LXII, p. 147, 1870.

MER'*schen Reflex und wie bei der intravenösen Injektion von Methylphenylisoxazolchlormethylat: um Erregung des Expirationscentrums mit Verschluss der Stimmritze, Erregung des Vaguscentrums und der Gefässnervencentren.*

Ist diese Wirkung des Tetramethylammoniumchlorids wie die des Methylphenylisoxazolchlormethylats peripher?

Die Anaesthesierung der Nasenschleimhaut muss diese Frage entscheiden. Um die Giftwirkung des Cocains zu umgehen, suchte ich dieselbe mit Orthoform, das in Wasser aufgeschwemmt war, zu erzeugen. Nach 10 Minuten reagierte das Tier auf Rauch nicht mehr. Doch brachten Injektionen des Tetramethylammoniumchlorids, wie des Isoxazols Atemstillstände hervor. Es war bald klar, dass das eingespritzte Orthoform die unteren Teile des Nasenganges verstopft hatte und die oberen Teile desselben nicht anaesthesiert waren. Der Rauch konnte zu letzteren nicht gelangen, wohl aber die injicierte Substanz. Ich verwendete deshalb bei weiteren Versuchen wie v. TAPPEINER zur Anaesthesierung Cocain, sowie Holocain. Die Lösungen wurden eingepinselt. Beide hoben die Reflexe durch Tetramethylammoniumchlorid wie durch Isoxazol auf. Wartet man so lange bis die Anaesthesie verschwunden war und Rauch wiederum wirkte, so brachten die gleichen Mengen Cocain und Holocain subcutan injiciert diesen Effekt der Hemmung des KRATSCHMER'schen Reflexes nicht hervor.

Kaninchen, 2100 gr. schwer.

Atmungsfrequenz 102. Blutdruck 114 mm. Hg. Injektion von 0,0001 gr. Tetra erzeugt Atemstillstand von 6 Sekunden. Blutdruck fällt auf 76, Starker Vaguspuls. — — Isoxazol 0,002 gr. Atemstillstand von 7 Sekunden. Blutdruck steigt auf 137. Vaguspulse. — Rauch wirkt.

3 h. 15′ 0,007 gr. Cocain eingepinselt.

3 h. 20′ Tetramethylammoniumchlorid wirkungslos in Mengen von 0,0002 gr. und 0,0003 gr. Nur geringe Blutdrucksenkung von 105 mm. Hg auf 91, von 99 auf 72.

4 h. Tetra 0,0002 gr. erzeugt Atemstillstand von 14, Isoxazol 0,003 gr. von 8, Rauch von 10 Sekunden.

Kaninchen, 2300 gr. schwer.

Atmungsfrequenz 72. Blutdruck 110 mm. Hg. Injektion von 0,0001 gr. Tetra erzeugt Atemstillstand von 7 Sekunden. Blutdruck fällt auf 52. Starke Vaguspulse. — Isoxazol 0,002 gr. Atemstillstand von 10 Sekunden. Blutdruck steigt auf 140. — Rauch wirkt.

11 h. 42′ Holocain 0,007 gr. in 1 % Lösung eingepinselt.

11 h. 50′ Rauch erfolglos. Ebenso 0,005 gr. Isoxazol. Ebenso 0,0002 wie 0,0003 gr. Tetra.

12 h. 20′ Rauch erzeugt Atemstillstand von 7 Sekunden, Tetra 0,0001 gr. von 8 Sekunden, Isoxazol 0,002 gr. von 8 Sekunden.

Kaninchen, 2200 gr. schwer.

0,0001 Tetra erzeugt Atemstillstand von 3 Sekunden. Rauch wirksam.

11 h. Holocain 0,0075 gr. wird eingepinselt. Rauch war nach 10 Minuten wirkungslos.

11 h. 58′ Tetra 0,0001 erzeugt Atemstillstand von 4 Sekunden.

11 h. 59′ Subkutane Injektion von 0,01 Holocain.

12 h. 05′ Tetra 0,0002 gr. Atemstillstand von 5 Sekunden.
Isoxazol 0,003 gr. Atemstillstand von 7 Sekunden.

12 h. 18′ Subkutane Injektion von 0,007 Holocain.

12 h. 27′ Tetra 0,0002 gr. Atemstillstand von 6 Sekunden.

12 h. 29′ Subkutane Injektion von 0,007 gr. Holocain.

12 h. 33′ Tetra 0,0002 gr. wirkungslos.
Isoxazol 0,004 gr. ebenso.

1 h. 05′ Tetra 0,0003 gr. Atemstillstand von 5 Sekunden.
Isoxazol 0,006 gr. Atemstillstand von 3 Sekunden.

Ferner zeigte sich, dass wie v. Tappeiner bei Phenylmethylisoxazolchlormethylat für Cocain nachwies, auch subkutan beigebrachtes Holocain die Wirkung des Tetramethylammoniumchlorids und des Isoxazols aufheben kann, jedoch sind hiezu viel grössere Mengen Holocain nötig als bei lokaler Applikation auf die Nasenschleimhaut.

Die Wirkung des Tetramethylammoniumchlorids auf Athmung und Kreislauf muss also wie die des Methylphenylisoxazolchlormethylats eine periphere sein, nur dass beim Tetramethylammoniumchlorid ausser der centralen Reizung des Vagus auch eine periphere im Spiele ist.

Mit Einträufelung des Tetramethylammonniumchlorids den Reflex zu erhalten, giebt deshalb unsichere Resultate, weil die mechanische Erregung der Schleimhaut bei dieser Einträufelung schwer zu umgehen ist. Durch dieselbe kann auch mit Brunnenwasser der Reflex erzielt werden.

Bei Katzen und Hunden wirkt das Tetramethylammoniumchlorid in so fern anders, als es bei diesen Tieren nicht mehr zum Atemstillstand kommt. Es stellt sich vielmehr meist eine Beschleunigung der Atmung ein und eine bedeutende Zunahme der Intensität derselben. Die Ausschläge des registrierenden Hebels wachsen um das doppelte bis dreifache. Dieser starken Reizung des Atmungscentrums folgt sehr bald eine Abnahme von Frequenz und Intensität, die nach kurzer Zeit, nach 20—30 Sekunden zur Norm zurückkehrt.

Der Blutdruck fällt unter Auftreten hoher Vaguspulse sehr stark. Verschwinden dieselben, so steigt der Blutdruck wieder zur Ausgangshöhe an. Vagusdurchschneidung ändert an den Veränderungen desselben bei intravenöser Injektion von Tetramethylammoniumchlorid nichts. Dagegen sieht man, sind die Vagusenden durch Atropin gelähmt, nach jeder

Injektion ein bedeutendes Ansteigen desselben, von 59 mm. Hg auf 154. Diese Höhe hält verhältnismässig lange an und ganz allmählig erfolgt das Absinken.

Fragen wir uns, warum die Atemstillstände nicht mehr eintreten, so erklärt sich das aus dem Grunde, weil der KRATSCHMER'sche Reflex bei Katzen nur sehr unvollkommen auftritt, bei Hunden meist fehlt. Bei Katzen kommt es durch Einblasen von Tabakrauch und anderen reizenden Dämpfen zu kurzen Stillständen der Atmung, während im Kreislauf keine Veränderungen auftreten. Wenn man unter KRATSCHMER'schen Reflex die Wirkung auf Atmung und Kreislauf zusammenfasst so kann man sagen, derselbe tritt bei diesen Tieren nicht auf. An Stelle des Atemstillstandes in forcierter Expiration kommt bei Injection von Tetramethylammonium eine starke Erregung des Atmungscentrums.

Die späteren Vergiftungserscheinungen sind dieselben wie bei den Kaninchen : Absinken der Frequenz und Intensität der Respiration bis zum Stillstand, häufiges Harnlassen, Thränenfluss, starcke Speichelsecretion, Lähmung der willkürlichen Musculatur, Lähmung des Vagus und der Gefässnervencentren. Das Herz ist nur durch sehr grosse Dosen zum Stillstand zu bringen.

Von zalreichen kymographischen Versuchen seien hier zwei teilweise protokollirt.

Aus einem Versuch mit einer Katze bei intravenöser Injektion von Tetramethylammoniumchlorid in 0,1 °/₀ Lösung. Gewicht der Katze, 2100 gr. Versuchsanordnung wie vorher.

ZEIT	Druck in mm. Hg.	Puls-frequenz pro Min.	RESPIRATION		BEMERKUNGEN
			Frequenz pro Min.	Intensität	
9 h. 50'					Tabakrauch erzeugt Athemstillstand von 5 Sekunden. Blutdruckkurve unverändert.
10 h.	129	180	78	6	
10 h. 02'					Injektion von 0,0004 gr.
	(76)	(96)	(54)	(14)	
	(76)	(96)	(21)	(4)	
10 h. 03'	76	114	30	5	
10 h. 04'	116	162	168	7	
10 h. 06'	131	180	72	4	
10 h 20'	130	180	66	3,5	
					Injektion von 0,0003 gr.
	(87)	(66)	(36)	(20)	
10 h 21'	87	186	96	5,5	
10 h. 22'	99	156	102	5,5	
10 h. 23'	130	156	48	5,5	
					Oft wiederholte Einblasungen von Tabakrauch und Chloroformdämpfen erzeugen Athemstillstände bis 15 Sekunden Dauer ohne die Blutdruckkurve zu ändern.

Hund, 7000 gr. schwer. Intravenöse Injection von Tetramethylammoniumchlorid in 0,7 % Lösung. Versuchsanordnung wie vorher.

ZEIT	Druck in mm. Hg.	Puls-frequenz pro Min.	RESPIRATION Frequenz pro Min.	Intensität	BEMERKUNGEN
9 h. 59'	103	234	36	15—22	Injektion von 0,0021 gr.
10 h.					
	(ca 32)	(60)	(42)	(58)	
	(122)	(240)	(24)	(42)	
10 h. 01'	116	234	30	25	
10 h. 02'	117	228	30	9—12	
10 h. 16'	103	234	24	9—12	
					Injektion von 0,0021 gr.
	(28)	(48)	(36)	(54)	
	(114)	(216)	(24)	(295)	
10 h. 17'	112	210	24	15	
10 h. 40'					Weitere Injection von 0,0021 gr. hat den gleichen Erfolg.
11 h. 30'					Beide Vagi durchschnitten. Künstliche Respiration.
11 h. 56'	73	228			
					Injektion von 0,0021 gr. Starke Thränen- und Speichelsecretion.
	(28)	(84)			
	(101)	(168)			
11 h. 57'	104	168			Atropin 0,01 intravenös.
12 h. 11'	59	204			Vagusreizung erfolglos.
					Injektion von 0,0021 gr.
	(154)	(228)			
12 h. 12'	148	234			
12 h. 13'	118	204			
12 h. 14'	78	198			2 weitere Injektionen von 0,0021 gr. verlaufen ebenso.

Nachdem der pharmakologische Teil der Arbeit vollendet war, musste eine *Methode* ausgearbeitet werden, *diesen Körper aus Fäulnisgemengen zu isolieren*. Es kam hiebei die von Brieger empfohlene und stets angewandte Fällung mit Quecksilberchlorid in Verwendung.

Der Fäulnisbrei wurde mit Salzsäure schwach angesäuert, aufgekocht, filtriert; das Filtrat mit Quecksilberchlorid gefällt, im Filtrat das überschüssige Quecksilber mit Schwefelwasserstoff entfernt, das Filtrat unter Abstumpfung der sauren Reaktion mit kohlensaurem Natron auf dem Wasserbade eingeengt; dann wurde mit Goldchlorid gefällt, der Niederschlag mit wenig Wasser aufgeschwemmt und mit Schwefelwasserstoff zerlegt, filtriert und das Filtrat mit kleiner Menge frisch gefällten Silberoxyds behandelt. Hiedurch bildet sich aus dem Chlorid des Tetramethylammoniums das Hydroxyd. Unter Zugabe von Iodwasserstoffsäure wurde dasselbe auf Uhrschälchen vorsichtig eingeengt, dann auf Eis gekühlt, wobei Kryställchen des Tetramethylammoniumjodids sich abscheiden.

Nach diesem Verfahren konnte — 500 gr. Fäulnisbrei 0,005 gr.

Tetramethylammoniumchlorid zugesetzt — der Körper wieder gefunden werden. Es gelangten nun grosse Mengen (40 Pfund) Fischfleisch, Pferdefleisch und Käse zur Untersuchung. Das Fleisch wurde mit der Maschine zerkleinert. Die eine Hälfte des Fleisches wie des Käses wurde sodann der Fäulniss bei Zimmertemperatur (17°C), die andere bei 38°C. überlassen. Nach 3 Tagen wurde der Fäulnisprozess unterbrochen und ein Teil des Gemenges zur Untersuchung benutzt. Der Rest kam erst nach 6 Tagen zur Verarbeitung. Es fand sich mit der oben angegebenen Methode eine ziemliche Menge Goldsalz, doch das Tetramethylammoniumjodid konnte nicht erhalten werden.

Ebenso resultatlos verliefen die Versuche, in denen ich grosse Stücke Fleisch unzerkleinert faulen liess. Nach 14 Tagen wurden dieselben verwiegt, mit Wasser extrahiert und das Extrakt untersucht.

So konnte in Fäulnisgemengen, die unter den verschiedensten Bedingungen standen, Tetramethylammoniumchlorid nicht nachgewiesen werden. Der Körper scheint also kein Ptomain zu sein.

München, Mai 1900.

Laboratorio di Farmacologia e Iatrochimica della R. Università di Torino (Diretto dal Prof. P. Giacosa).

Il comportamento del mercurio nell'organismo

DI

Giuseppe GOLA, studente in medicina
Assistente volontario.

Lo scorso anno il Dott. Soave fece delle ricerche su alcuni metodi di analisi del mercurio e sulle trasformazioni di alcuni preparati mercuriali in presenza dei tessuti. In questa occasione potei rilevare che gli studii sul mercurio quantunque oggetto di una vastissima letteratura erano molto complessi e spesso contradditorii; pensai quindi non fosse inutile una serie di ricerche atte a riassumere e coordinare i fatti accertati anche coll'aiuto di nuove esperienze. Studiai quindi i metodi di analisi, la localizzazione e la eliminazione di questo metallo dall'organismo.

Metodi di ricerca.

Numerosissimi sono i metodi di ricerca del mercurio nei tessuti animali e nei liquidi organici, specialmente nelle orine, anzi si potrebbe dire che quasi ogni clinico che ha studiato la eliminazione del mercurio dall'organismo, ha creduto bene di studiare e di applicare un nuovo metodo o meglio una nuova variante spesso poco diversa dalle precedenti, ma sufficiente a dare secondo gli autori una grande sensibilità al proprio metodo. Tutti questi si possono ridurre a pochi tipi come ha già notato il Böhm : il primo consiste nella distillazione secca delle sostanze da analizzare coll'aggiunta o no di sostanze atte a facilitare queste operazioni e nella separazione del mercurio come tale o come cloruro (Buchner, A. Meyer, Hassenstein, Rose); questi sono i metodi più antichi e quasi non più usati, salvo il metodo di Meyer modificato da Lehman. Con questo

metodo si distilla l'orina o il tessuto con calce e potassa e si raccolgono i prodotti in un tubo ad U pieno di lana di vetro imbevuta di nitrato d'argento; su questa si fissa il mercurio, che si separa poi distillando la lana di vetro in un tubo di vetro affilato ad una estremità.

Il secondo tipo consiste nella distruzione della sostanza organica, con acido nitrico, cloro, clorato di potassio e acido cloridrico, acqua regia, ecc.; precipitazione del metallo con acido solfidrico, soluzione del solfuro con cloro nascente e ricerca coi soliti metodi chimici. A questo gruppo appartiene il metodo classico di ricerca tossicologica di Fresenius-Babo.

Si ha infine il tipo della amalgamazione del mercurio su altri metalli, ed è su questo principio che si sono fondati tutti i metodi rapidi e di pretesa sensibilità degli autori moderni. Quasi tutti gli autori hanno applicato il loro metodo all'analisi delle orine e cominciano a discordare nel modo di staccare il metallo dalla sostanza organica; alcuni si limitano a scaldare l'orina con poco acido cloridrico (Fürbringer, Ludwig, Alt, ecc.); Merget l'attacca più profondamente bollendo con acido nitrico; Almen fa bollire l'orina con glucosio e idrato sodico trascinando così il metallo coi fosfati che precipitano; altri infine ricorrono alla distruzione più completa col clorato di potassio e acido cloridrico. Distrutto in questo modo il legame tra il metallo e la sostanza organica, si procede alla amalgamazione. Ludwig lo amalgama sulla polvere di rame o di zinco, Fürbringer e Brasse sulla lana di ottone o di rame, Wischemyrsky su lamina di ottone; Cristschbaumschmuk, Almen, Merget, Brugnatelli, ecc. sul filo di rame, tutti naturalmente a caldo in presenza di HCl, ma lasciandolo per un tempo variabile da pochi minuti (Brugnatelli, Ludwig) a 36 ore (Almen, Merget). Altri infine ricorrono all'elettrolisi ponendo come catodo una lamina d'oro o di platino.

Jolles e Jung si valgono della precipitazione del mercurio metallico col cloruro stannoso, amalgamandolo poi su lamina d'oro, o su oro finamente diviso (Jolles), o su amianto dorato (Schumacher e Jung).

Recentissimamente Jolles annunziò d'aver preparato mediante l'elettrolisi, della polvere d'oro assai divisa e perciò molto adatta ad amalgamarsi sul mercurio. L'ultima operazione analitica che consiste nello svelare la presenza del mercurio si fonda principalmente su due fatti :

Distillando l'amalgama in un tubo di vetro il mercurio si porta sulle parti fredde del tubo generalmente stirate in capillare e su queste si riconosce il metallo all'esame microscopico coll'aiuto di una traccia di iodo, che, trasformando in ioduro il metallo, lo svela in minutissimi cristallini rossi. Con questo metodo si ha l'inconveniente che per questo accurati siano i

lavaggi dell'amalgama, traccie di sostanze organiche distillano col mercurio, e specialmente col iodio danno luogo a composti colorati, in modo da rendere più difficile l'esame microscopico. Per ovviare a questo inconveniente, LUDWIG propone di porre nel tubo dell'ossido di rame per ossidare le sostanze organiche; ALT, ESCHBAUM ed altri propongono un lavaggio dell'amalgama con poco idrato sodico per eliminare l'acido urico, ecc.

Distillando l'amalgama in presenza di nitrato d'argento ammoniacale (MERGET), o di cloruro d'oro (BRUGNATELLI), ha luogo una riduzione di questi composti per cui appaiono delle macchie brune o violacee, che svelano la presenza del mercurio. Anche in questi casi è ben difficile evitare la presenza di sostanze riducenti, e nelle mie esperienze di controllo dovetti persuadermi che la reazione ha luogo ed è sensibile, ma non si può sempre da essa conchiudere in modo assoluto sulla presenza del mercurio, per la difficoltà quasi costante di eliminare le sostanze organiche, le quali da sè sole danno reazioni. Il fatto stesso che BRUGNATELLI consiglia in ogni caso una prova di controlle, dimostra che egli si rendeva conto delle fallacie del suo metodo (1).

Tra tutti questi metodi poi vi sono delle contraddizioni: così LUDWIG prima di distillare la polvere di rame e di zinco la essica in una stufa a 60°, mentre nel metodo di BRUGNATELLI già a 60° l'amalgama si scompone e i vapori di Hg riducono il cloruro d'oro; così tutti coloro che hanno distillato il mercurio in un tubicino di vetro, raccomandano di stirarlo capillare ad una estremità per rendere le goccioline più vicine, eppure recentissimamente ESCHBAUM lo distilla in un comune tubo d'assaggio, e poi strisciando sulle sue pareti una laminetta d'argento lo amalgama *totalmente* su di essa e determina per pesata delle quantità varianti dai 12 ai 22 centesimi di milligramma! Altri esempii di queste discordanze si hanno nelle polemiche sorte tra SCHUSTER, PASCHKIS e LUDWIG; in questa occasione SCHUSTER dimostra che la presenza di NaCl nell'orina può ostacolare la precipitazione del mercurio sul rame o sullo zinco per la formazione di sali doppii; nota inoltre che la polvere di zinco del commercio è impura per arsenico, il cui ioduro non è tanto facile da distinguere al microscopio dal ioduro di mercurio.

Queste contraddizioni fra gli autori dei metodi e il fatto di non

(1) I risultati positivi ottenuti dalla maggioranza dei sifilografi che ricercarono Hg nelle urine con questo metodo, sono tutti impugnabili, tanto più che non risulta quasi mai che si siano fatti i saggi di controllo.

prestarsi tutti a svariate ricerche, come era mio intendimento di fare, su orine, tessuti, feci, ecc. mi consigliarono di abbandonare l'uso di questi metodi rapidi e di attenermi al metodo classico di FRESENIUS-BABO, anche pel fatto che la chimica tossicologica non aveva accettato alcuno di questi metodi nuovi e rapidi. Riassumerò brevemente il metodo di FRESENIUS-BABO, come venne da me praticato.

L'orina svaporata cautamente a bagno maria, o i tessuti finamente triturati, dopo digestione per 24—36 ore nell'acido cloridrico vengono riscaldati a circa 60° e trattati con clorato di potassio; dopo distruzione della sostanza organica i liquidi vengono filtrati e il cloro in eccesso scacciato col concentrare il liquido a moderato calore, e facendo gorgogliare una corrente d'aria; viene quindi fatta passare nel liquido una corrente di gas solfidrico per 7—8 ore e dopo 12—24 ore il precipitato raccolto, lavato, trattato con sulfuro ammonico, e poi con acido nitrico, viene disciolto in acqua regia.

Talvolta, non avendo in vista la ricerca di altri metalli tralasciavo il trattamento con acido nitrico, e passavo addirittura al trattamento con acqua regia; riprendevo la soluzione svaporata con poche goccie di acqua acidula per acido cloridrico; ponevo una goccia della soluzione su una lamina di rame ben tersa, sulla quale si poteva vedere distintissima la macchia di mercurio; nei casi in cui i risultati erano incerti, la laminetta lavata e seccata, veniva distillata in un tubetto affilato per la ricerca microscopica del metallo. È noto che per quanto si insista sulla distruzione con clorato, una parte di sostanza organica resta inalterata; per evitare il dubbio che questa parte potesse contenere mercurio, mi valsi del consiglio di SCHUMACHER e JUNG; trattai cioè la parte indistrutta con potassa caustica, e poi di nuovo con clorato di potassio e acido cloridrico, continuando poi la ricerca col solito metodo. In tutti i casi la ricerca del mercurio in questa parte di sostanza mi diede risultato negativo, il che dimostra che, quando la distruzione sia ben condotta, il mercurio resta sempre disciolto. Alcune esperienze di controllo da me fatte aggiungendo soluzioni di sublimato ad orine, mi svelarono la presenza di mgr. I di sublimato in un litro di orina.

NOTE BIBLIOGRAFICHE.

FÜRBRINGER: Berl. klin. Woch., 1885, p. 343. — LUDWIG: Wiener Med. Jahrbücher, 1877, p. 143 et 1880, p. 493. — ALT: Deut. Med. Woch., 1886, p. 42 (citato da Jahrb. Th. Chem., XVI, 220). — BRASSE: Compt. Rend. Soc. de Biologie (citato da ESCHBAUM, Deut. Med. Woch.,

1900, N. 3). — MERGET : Journal de Pharm. et de Chimie, vol. 19. — BÖHM : Zeitschr. für Physiol. Chemie, vol. 15, 1891. — BRUGNATELLI : La Riforma medica, 1899, e Ann. di Chim. e Farmacol., 1889. — JOLLES : Monatshefte für Chemie, vol. 16, 1895. — SCHUMACHER e JUNG : Arch. für exper. Path. und Pharmac., vol. 42, p. 138. — SCHUSTER : Deut. Med. Woch., 18, 1884 (citato da Jahrb. Th. Chem., 1884). — OROSI : Trattato di Farmacologia teorica et pratica. Milano, 1876. — GUARESCHI : Commentario della Farmacopea Italiana, vol. III, Torino. — WISCHEMYRSKI : S. Petersburger Med. Woch., 1898. — ESCHBAUM : Deut. Med. Woch., 1900, N. 3. — JOLLES : Archiv f. exper. Path. und Pharm., B. 44, 1—2 Heft.

Localizzazione del mercurio negli organi.

La localizzazione del mercurio fu studiata specialmente nel caso di avvelenamenti acuti. LUDWIG e ZILLNER analizzano i visceri di un cane morto 24 ore dopo l'ingestione di sublimato corrosivo; la massima quantità di mercurio la trovano nel rene, quantità gradatamente minori nel fegato, nella milza, nella mucosa dell'intestino crasso; non lo trovano o lo trovano in quantità minima nel resto degli organi; nulla nelle ossa. Le stesse localizzazioni trovano negli avvelenamenti in seguito ad iniezioni di sublimato; localizzazioni del resto che sono quelle solite degli avvelenameti acuti per metalli pesanti. Secondo BOGOLJUBOW il mercurio diffonde rapidamente nell'organismo, e la quantità che si trova nei visceri è in rapporto col loro contenuto sanguigno e col loro ufficio fisiologico, salvo per le ossa e le cartilagini in cui non si trova mercurio; negli avvelenamenti per bocca lo si trova principalmente nelle vie di assorbimento e negli organi vicini, gh. salivari, intestino, bile, fegato; negli organi più piccoli è in quantità minore; lo si trova anche nei muscoli. Nel sangue, nel cervello, nel fegato lo trovano ZELLER, PICKEL, BUCHER, LANDERER e GORUP-BESANEZ; OVERBECK lo trova pure nel polmone, nel sangue, nel cervello, nel fegato e abbondamente nel grosso intestino e nel suo contenuto; quantità piccolissime anche nelle ossa (HUSEMANN). BÖHM somministrando a un cane per bocca del salicilato di mercurio ritrovó il metallo nel contenuto intestinale, intestino, fegato, bile, sangue; LUDWIG in nuove ricerche trova il mercurio nel rene, milza, fegato, intestino crasso e quantità minime o nulle nel sangue, nella bile, gh. salivari, muscoli, cervello, ossa. Contemporaneamente ULLMANN annunzia che qualunque sia la forma di somministrazione, la localizzazione del metallo è la stessa; che esso si trova principalmente nel fegato, rene, milza e grosso

intestino; che esiste in traccie nelle ghiandole salivari e manca nella saliva; così traccie se ne trovano nei muscoli, nel cuore, nel polmone e nella bile; manca nel cervello. Più tardi lo stesso autore afferma che la massima quantità di mercurio sia assoluta, sia relativa si trova nel rene e non nel fegato. La localizzazione fu studiata per una nuova via dal DE MICHELE ricorrendo a reazioni microchimiche, ma le sue ricerche sono improntate a concetti così poco scientifici e poco moderni che i risultati non possono essere nemmeno discutibili.

Nell'avvelenamento subacuto o cronico o nella somministrazione a piccole dosi di preparati mercuriali la localizzazione del mercurio è meno studiata. WELANDER trova il mercurio nel fegato, nel sangue, nella bile, nel liquido ascitico, nei feti nati da donne sottoposta a cura mercuriale. RICCI avvelenando in undici giorni delle galline, trova il mercurio nel fegato e nelle ovaie, cioè negli organi a più attiva funzione fisiologica per questi animali.

Come si vede la presenza del mercurio nei reni, nel fegato, nel crasso, non è messa in dubbio; è discussa la sua presenza nel sangue, nei polmoni, ecc.; inoltre si hanno poche notizie sulla localizzazione del mercurio quando la sua presenza nell'organismo non da luogo ad una sintomatologia molto spiccata. Pensai però che fosse molto interessante riprendere la questione. Nel corso di altre esperienze sulla eliminazione del mercurio utilizzai i cadaveri degli animali avvelenati per studiare la localizzazione nei veri tipi di avvelenamenti :

a) AVVELENAMENTO ACUTO PER INIEZIONE.

Esperienza I (16 Gennaio 1900). Cane del peso di Kg. 15.

Ore 17.20. Si inietta nelle masse muscolari posteriori c.c. 14 di una soluzione di sublimato corrosivo all' 1 $^0/_0$. Poco dopo l'animale ha dei vomiti, e cade in un profondo abbattimento in cui dura a lungo. In questa come in tutte le esperienze seguenti non descrivo il quadro farmacologico perchè già noto e per non dilungarmi di troppo.

17 Gennaio, ore 10. Si iniettano altri 10 c.c. della soluzione di sublimato.

18 Gennaio mattina. L'animale è trovato morto.

I risultati della necroscopia non differiscono da quelli soliti per avvelenamento acuto da mercurio. L'analisi dei visceri da reazione di traccie di mercurio nel cuore, nella milza, nell'intestino, reazione più evidente nei reni e nel fegato; negativo riesce il risultato dell'analisi dello stomaco, del polmone e della bile.

Esperienza II (24 Marzo 1900). Cane del peso di Kg. 16.

Ore 15.30. Si iniettano nelle masse muscolari posteriori c.c. 15 di una soluzione di sublimato all' 1 %. Poco dopo l'animale ha salivazione abbondante e scariche diarroiche abbondanti, che si ripetono nella notte; orine scarse.

Ore 25 Marzo, 10. Si uccide l'animale per dissanguamento; subito dopo si procede alla necroscopia.

Cuore in diastole coi vasi del miocardio assai iniettati, miocardio normale; polmoni anemici.

Fegato con qualche macchia anemica, nel resto normale. Nulla di notevole nella milza. Stomaco vuoto, mucosa pallida nella parte superiore, rosea verso la parte pilorica. Intestino tenue con muco abbondante; sugellazioni emorragiche sotto sierose lungo tutta la sua estensione; abbondante muco sanguinolento nel cieco, abbondantissimo nel crasso; sulla mucosa di questo si notano molte suggellazioni emorragiche.

Reni di volume normale, capsule svolgibili, stelle di Werheyen evidenti, ben distinte le due porzioni centrale e corticale; questa è notevole per la sua anemia. Vescica piena.

L'analisi praticata sui tessuti da risultato positivo con reazione evidente di Hg. nel fegato e nei reni; negativo è il risultato dell'analisi sul cuore, sui polmoni, sullo stomaco, intestino e suo contenuto, bile, sangue. L'orina che da reazione evidente di albumina e contiene abbondanti cilindri, dimostra all'analisi la presenza di forti quantità di mercurio.

b) AVVELENAMENTO ACUTO PER VIA GASTRICA.

Esperienza III (4 Maggio 1900). Cane del pese di Kg. 8.

Ore 17. Si introducono nello stomaco con una sonda g. 0,5 di sublimato corrosivo sciolto in 500 c.c. d'acqua e si pratica poi la legatura dell'esofago per impedire il vomito, l'animale ha poco dopo degli sforzi di vomito, e per tranquillizarlo gli si iniettano sotto cute cgr. 2 di morfina.

L'animale cade in un sonno profondo che pare interrompersi verso le 12 del giorno seguente. Alle 14 l'animale muore. Subito dopo si pratica la necroscopia. Al taglio dei muscoli intercostali fuoresce sangue liquido oscuro. Cuore in sistole con poco sangue non coagulato; vasi del miocardio iniettati. Polmoni congesti, al taglio fuoresce abbondante sangue. Fegato rosso oscuro, di consistenza di po'inferiore alla norma, ricco di sangue. Vescichetta biliare piena. Milza congesta. Pancreas iperemico con parecchie vaste emorragie nel parenchima.

Stomaco, rosso oscuro alla superficie esterna per diffusi stravasi, liquido oscuro nel suo interno, in quantità di circa 150 c.c.; pareti con una densa patina fuligginosa; ulcerata quà e là specialmente nelle parti più declivi; ulceri però non interessanti tutto lo spessore della mucosa. Tubo intestinale colle pareti fortemente arrossate da emorragie sottosierose specialmente nelle prime porzioni del tenue e del crasso. Emorragie sotto mucose nelle prime porzioni del tenue muco rosso-bruno nel cieco e nel crasso. Ghiandole mesenteriche rosso brune per abbondanti stravasi.

Reni fortemente congesti ricchi di sangue specialmente nella parte centrale; capsula facilmente svolgibile, stelle di Verheyen evidenti. Vescica con pochissima orina e abbondanti emorragie nella mucosa. Vasi dei testicoli fortemente iniettati. L'analisi dimostra la presenza di fortissima quantità di Hg (si può dire il 90 %) nello stomaco e nelle sue pareti; di quantità assai minore nell'intestino tenue, nel suo contenuto e nei reni, manca nel fegato, polmoni, cuore, milza, pancreas, crasso, testicoli. In questa esperienza è evidente che il mercurio distrusse la mucosa gastrica e l'assorbimento ebbe luogo lentissimamente, infatti non vi fu traccia alcuna di nefrite; è notevole che quantunque l'assorbimento abbia avuto luogo nel dominio della vena porta, il mercurio non sia stato arrestato dal fegato, ma si sia portato ai reni.

c) AVVELENAMENTO SUBACUTO PER VIA POLMONARE.

Altre esperienze sullo stesso argomento faccio su conigli morti per lento assorbimento di vapori mercuriali. Le esperienze vengono condotte in questo modo : in una grande cassa colle pareti di vetro di circa 500 litri di capacità si sospendono dei fogli di carta spalmati di unguento mercuriale in modo che la superficie evaporante oscilli tra 50 e 80 decimetri quadrati; la temperatura si mantiene sempre tra i 18° e i 20° centigradi. Una goccia di soluzione di cloruro d'oro posta su un pezzo di porcellana sotto la campana si riduce dopo 2 o 3 minuti mentre un altra goccia in eguali condizioni lungi dalla cassa di vetro, si riduce solo dopo 6 ore. L'aria viene in parte ricambiata con un aspiratore, in parte per ventilazione spontanea per fori praticati nelle pareti; il coniglio viene posto in una gabbia in modo che non possa assolutamente toccare l'unguento.

Esperienza IV (20 Novembre 1899). Coniglio del peso di gr. 2420.

Lo si pone sotto la cassa di vetro con una superficie evaporante di mq. 0,30 e si continua così fino al giorno 27 ponendo l'animale per poche ore al giorno all'aria libera. Nel giorno 27 si notano dei tremiti assai evidenti se si disturba l'animale. Si analizzano le orine raccolte fino a

questo giorno. Nel giorno 1 dicembre si aggiunge alla superficie evaporante un foglio spalmato del solito unguento della superficie di mq. 0,15. Nulla di nuovo fino al 4 dicembre in cui si rinnova e si aumenta la superficie evaporante portandola a mq. 0,50. Le feci raccolte fino al 4 e le orine dal 27 al 4 dicembre vengono ciascuna analizzate a parte.

5 Dicembre. I tremiti dell'animale aumentano e si fanno più distinti anche quando è tranquillo e mangia; si nota atassia specialmente del treno posteriore; in alcuni momenti l'animale ha dei veri accessi convulsivi.

6 Dicembre. Gli accessi convulsivi si fanno più frequenti, l'animale però non è abbattuto e persiste l'appetito; non vi fu mai diarrea.

7 Dicembre. Mattina si trova il coniglio morto ancora caldo, pare dopo un violento accesso convulsivo. Alle ore 10 si procede alla necroscopia.

Peso gr. 2600. Cuore in sistole, ventricolo sinistro vuoto, ventricolo destro con un grosso coagulo nella parte inferiore; nell'orecchietta destra pure un grosso coagulo. Polmoni con numerosissimi focolai emorragici della grossezza di un pisello. Fegato di consistenza diminuita, congesto, più oscuro della norma, stomaco pieno di sostanze appena ingerite, mucosa normale. Vasi dell'intestino tenue iniettati; mucosa normale; nulla di notevole nel crasso. Milza e pancreas normali. Reni pure normali; vescica piena. Nulla di notevole nel cervello e nel midollo spinale.

L'analisi dei visceri da questi risultati: Reazione evidente e intensissima nel rene, meno intensa nel polmone e nel fegato, assenza di mercurio nella pelle, nella milza, nel pancreas, nel cuore, nel cervello e in tutto il tubo gastro-enterico. Le orine e le feci raccolte come si è detto nei diversi periodi e analizzate separatamente danno sempre risultato negativo.

Esperienza V (4 Gennaio 1900). Coniglio del peso di Kg. 2 circa.

Si pone nelle medesime condizioni del precedente; la superficie evaporante è però portata a mq. 0,80. Durante il corso dell'esperienza appaiono meno distinti i fenomeni nervosi; in modo che non si può mai giudicare con esattezza del progresso dell'intossicazione.

18 Gennaio l'animale è trovato morto.

La necroscopia dà i medesimi risultati che nell'esperienza precedente; l'analisi dimostra la presenza di traccie di mercurio nel fegato, nei polmoni e nell'intestino; di quantità maggiori nei reni; la reazione è negativa nel cuore e nello stomaco. Le orine e le feci non furono raccolte.

d) Avvelenamento lento per iniezioni.

Approfittando di altre ricerche sulla eliminazione del mercurio di cui terrò parole più avanti analizzai i visceri di alcuni cani uccisi dopo

avvelenamento subacuto per sublimato. In queste esperienze si inietta nelle masse muscolari una soluzione I % di sublimato.

Esperienza VI (9 Novembre 1899). Cane del peso di Kg. 6.

Si introducono giornalmente dosi sempre crescenti di sublimato corrosivo a partire da 1 cgr. fino a 9 cgr.; in complesso l'animale prende in 18 giorni 50 cgr. di sublimato. La morte ha luogo 4 giorni dopo l'ultima iniezione; da 10 giorni l'animale aveva albuminuria e diarrea sanguinolenta.

Necroscopia. Tutta la mucosa del labbro superiore si spappola sotto la pressione del dito, è di colore brunastro, fetida, con molte ulceri ben isolate sulla sua superficie. Lingua nerastra ai bordi, nerastro il palato, nerastro e necrosato il bordo delle gengive. Cuore in diastole, ventricolo con abbondanti coaguli di cui qualcuno fibrinoso; miocardio normale. Polmoni normali. Lobo destro del fegato con qualche area anemica, nel resto normale; vescichetta biliare piena. Milza e pancreas normali. Nello stomaco un liquido rosso schiumoso abbondante, e muco sanguinolento sulle pareti. Muco sanguinolento nella prima porzione del tenue, mucosa tumefatta; liquido sanguinolento e muco rosso bruno, abbondanti specialmente nelle ultime porzioni del tenue e nel cieco. Piccole emorragie intramucose e muco sanguinolento nel retto. Vasi del peritoneo iniettati. Reni colla capsula facilmente svolgibile, stelle venose evidenti; sostanza corticale generalmente anemica nel rene sinistro, con qualche area anemica nel destro. Vescica piena molto distesa. Nulla di notevole nel cervello.

All'analisi dei visceri si trova reazione debole nei reni, intensa nel fegato, negativa in tutti gli altri organi e nella bile.

Esperienza VII (3 Dicembre 1899). Cane del peso de Kg. 8,5.

Riceve a giorni alterni cgr. 1—2 di sublimato per iniezione intramuscolare, in complesso 11 cgr. in 12 giorni; in seguito a queste iniezioni compare nefrite e pochi giorni dopo diarrea.

19 Dicembre. Si uccide l'animale per dissanguamento tre giorni dopo l'insorgenza della nefrite onde evitare che l'organismo si scarichi, per dir così, del mercurio accumulato negli organi.

La necroscopia non dimostra alterazioni degne di nota salvo l'anemia dei reni più che non lo comporti il dissanguamento dell'animale e salvo la presenza di poco muco sanguinolento nel retto.

Alcuni pezzi di rene, polmone, fegato vengono posti nel liquido di Müller per l'esame istologico. All'esame dei reni si vede che porte dei canalicoli sono otturati dall'epitelio desquamato in degenerazione torbida; vi ha una infiltrazione di leucociti in tutto il parenchima. Lievi alterazioni si vedono pure nei glomeruli.

L'analisi chimica dimostra la presenza di traccie di mercurio nel cuore, nei polmoni, nel tubo intestinale; di quantità maggiore nei reni e nel fegato; privi di mercurio risultano il sangue, il cervello, la milza, il pancreas, la tiroide, la prostata, le ghiandole mesenteriche e la bile.

Esperienza VIII (22 Gennaio 1900). Cane danese del peso di Kg. 27. ca.

Riceve in 21 giorni 24 cgr. di sublimato in dose dapprima di 2 cgr. per iniezione poi di 4 cgr.; in seguito a queste iniezioni compare una nefrite parenchimatosa e si sospende la somministrazione dall' 11 di Febbraio al 7 di Marzo; da questo giorno si iniettano prima 1 poi 4 poi 5 poi 7 cgr. di sublimato per volta, ad intervalli variabili fino a 4 giorni in modo che si provoca una nefrite che ha tutti i caratteri di una nefrite interstiziale con abbondante eliminazione di Hg. Solo negli ultimi due giorni si ha diarrea sanguinolenta. Il 3 Aprile si pone termine all'esperienza uccidendo l'animale per dissanguamento e ricavandone gr. 1215 di sangue che si sottopone all'analisi.

Necroscopia. Cuore in diastole vuoto normale. Polmoni anemici, nel resto normali. Fegato con qualche area emorragica sulla parte superiore, che si approfonda fino a 2 mm. nello spessore dell'organo. Vescichetta biliare piena.

La milza è di colore oscuro, di consistenza aumentata, e stride al taglio.

Pancreas normale. Stomaco vuoto, mucosa rosea ricoperta di muco chiaro. Intestino con mucosa normale nei due terzi superiori; mucosa edematosa e placche del Peyer molto evidenti nel terzo inferiore. Muco roseo. Mucosa rettale iperemica con emorragie sottomucose, muco sanguinolento nelle ultime porzioni. Rene sinistro con capsula inspessita di aspetto madreperlaceo; si svolgono abbastanza facilmente mostrando una superficie non liscia come nella norma; stelle venose poco evidenti; al taglio si nota la parte centrale normale, la corticale anemica e di consistenza aumentata; nel rene destro oltre i caratteri già descritti si nota una diminuzione di spessore di buona parte della zona corticale. Cervello normale.

Dei pezzi dei varii visceri vengono posti nel liquido di Müller per l'esame istologico. All'esame dei reni si vede che i canalicoli sono in massima parte otturati da epitelio desquamato e da leucociti; numerosi leucociti trovansi anche nel connettivo intercanalicolare; molti glomeruli sono lesi; l'epitelio della capsula del Bowman è degenerato e desquamato.

L'analisi chimica dimostra la presenza di forti quantità di Hg nel rene e di quantità minori nel fegato; disgraziatamente si perde la ricerca nelle

pareti intestinali; nel contenuto intestinale, nello stomaco, nella milza, nel pancreas, nei polmoni, nel cuore, nel sangue, nel cervello non si trova mercurio.

Tutte queste esperienze concordano nel dimostrare la presenza di mercurio nei reni e di quantità minori nel fegato; non sempre si trova il mercurio nelle pareti intestinali, negli altri organi lo si trova solo nei casi di avvelenamenti acutissimi; nei conigli avvelenati coi vapori mercuriale la presenza del mercurio nei polmoni è spiegata pensando che quegli organi costituiscono la porta d'ingresso del metallo. Io non ho mai trovato mercurio nel sangue come del resto parecchi altri autori; io credo che questo sia dovuto alla tendenza che hanno gli organi a fissare rapidamente i veleni cedendoli poi a poco al sangue che li trasporta ad organi speciali o li elimina. Questo fatto fu accertato da C. BERNARD per la nicotina e il curaro, da VULPIAN e da SCOFONE per la stricnina.

Questa attività fissatrice è comune a molti organi vascolarizzati (CHOUPPE e PINET, SCOFONE), e forse per questo nei casi di avvelenamenti acutissimi la localizzazione è più estesa. Se la dose di metallo introdotta non fu rapidamente mortale, questo a poco a poco restituito al sangue si porta agli organi a più forte attività fisiologica come tra altri hanno trovato BOGOLJUBOW e RICCI. Questo autore somministrando dei preparati di mercurio a delle galline trovò il metallo negli organi più attivi e più ricchi di nuclei, cioè nel fegato e nelle ovaie, mentre nè trovò, o in quantità minima negli altri organi, nulla poi nelle uova. È noto inoltre che i corpi a più elevata attività fisiologica si trovano localizzati nei nuclei delle cellule, cosi il fosforo dei nuclei, così una parte del ferro, così l'arsenico, secondo ha recentemente dimostrato GAUTIER.

Pensai perciò di ricercare se anche il mercurio avesse lo stesso comportamento, tanto più che la conoscenza di questo fatto avrebbe potuto rischiarare la strada nello studio sulla funzione fisiologica di questo metallo, se cioè è il mercurio che circolando per l'organismo agisce sulle manifestazioni sifilitiche, o se agisce sui nuclei delle cellule suscitando delle proprietà antitossiche. Per assicurarmi di questo seguii un metodo analogo a quello di ZALESKI per isolare l'epatina, e di LIEBERMANN, per la lecitalbumina. Non potei eseguire che una sola esperienza ma questa non poteva dare risultati più precisi : invece di eseguire in toto l'analisi dal fegato e dei reni del grosso cane danese, (Esp. VIII) sottoposi questi organi finamente triturati alla digestione artificiale in una soluzione di pepsina nell'acido cloridrico al 0,4 %; ricambiai due volte i liquidi di digestione

prolungandola per 50 ore; eseguii poi separatamente l'analisi della porzione indigerita e della parte disciolta; si ebbe per risultato che sia nel fegato, sia nei reni, si trovà il mercurio nella porzione non digerita. Anche ricerche di LIEBERMANN dimostrano che alcune albumine fosforate, le lecitalbumine, hanno la proprietà di fissare interamente dalle loro soluzioni gli alcaloidi, alcuni glucosidi, e i sali dei metalli pesanti specialmente il cloruro mercurico.

Resta così accertato che il mercurio si trova localizzato nella parte nucleare dei tessuti.

NOTE BIBLIOGRAFICHE.

HUSEMANN Th. u. A. : Handbuch der Toxicologie, II. Heft, 1862. — BÖHM : Zeitsch. f. Physiol. Chem., 15. — DE MICHELE : La Riforma Medica, Luglio, 1891. — LUDWIG u. ZILLER : Wiener Klin. Woch., 1890, N. 28, 29, 30, 32. — LUDWIG : II Congr. Derm. e Sifil. di Vienna (citato da Ann. de Derm. et de Syphil,. 1892). — ULLMAN : II Congr. Derm. e Sifil. di Vienna (citato da Ann. de Derm. et de Syphil., 1892). — ULLMAN : Ergänzungshefte zum Archiv. f. Derm. und Siph., 1894 (citato da Ann. de Derm. et Syphil., 1894). — BOGOLJUBOW : S. Petersburger Med. Woch., 1895 (citato da Jahrb. f. Th. Chemie, 1895). — WELANDER : Arch. f. Derm. u. Syphil., 1894 (citato da Ann. de Derm. et de Syphil., 1895). — BERNARD : Leçons sur les effets de substances toxiques et médicamenteuses. — VULPIAN : Leçons sur l'action physiologique des substances toxiques et médicamenteuses. — CHOUPPE et PINET : *Action du foie sur la strychnine,* Soc. de Biologie, 1887. — SCOFONE : *Ricerche sulla stricnina,* Boll. R. Acc. Med. di Roma, anno IX, fasc. 3. — RICCI : Gazzetta degli ospedali, 1897, p. 769. — LIEBERMANN : Pflüger's Arch., Bd. 54, p. 573 (citato da Jahrb. f. Th. Chemie, 1893). — A. GAUTIER : Compt. Rend., 1899.

Eliminazione del mercurio.

La eliminazione del mercurio fu assai studiata da un numero grandissimo di autori; ma è anche la parte più discussa di ciò che riguarda il comportamento del mercurio nell'organismo.

Della eliminazione per via della pelle non mi sono occupato, perchè ciò non entrava nel piano delle mie ricerche; è affermazione generale che il mercurio si elimini per la pelle e che anelli d'oro sulle dita di individui che hanno introdotto del mercurio, si trovino dopo un certo tempo amalgamati; quando si considera come coloro che fanno cure mercuriali vengono

colle mani in diretto contatto con preparati di mercurio così da amalgamare direttamente i metalli, e si tien conto della facilità con cui i vapori stessi di mercurio si spandono e possono agire, il valore delle osservazioni relative all'amalgamarsi di anelli d'oro per eliminazione di mercurio della pelle è considerevolmente scemato.

Nella saliva trovano il mercurio Bucher, Gmelin, Lehmann, Bostock, non lo trovano Wrigt e Mitscherlich, Husemann. Pouchet ne trova in un caso di stomatite analizzando c.c. 250 di saliva; la quantità di mercurio è in ragione di mgr. 5,6 per litro di saliva. Schmidt dice che il metallo compare assai di rado nella saliva anche nei casi di stomatite; così pure afferma Welander. Invece in una rivista sulla Terapia della sifilide nel giornale Ital. delle Mal. Veneree e della pelle 1892, p. 313, si afferma che, secondo Petrini nella cura con tannato di mercurio, il metallo è principalmente eliminato per la saliva, e solo in piccolo grado per l'orina. Io non ho fatto che una sola analisi in circa 40 c.c. di saliva emessa da un cane avvelenato acutissimamente (Esp. II); lo ptialismo si iniziò nelle prime ore dopo l'iniezione; l'analisi non dimostrò traccia di mercurio.

Nella bile trovano il mercurio Zeller, Pickel, Bucher, Landerer, Gorup Besanez e Overbeck; Eichhorst dice che si è trovato il mercurio a goccioline nei calcoli biliari di individui che hanno fatto la cura mercuriale; Welander lo trova in un caso di bile da lui studiato; più recentemente Ullmann lo trova in traccie et Ludwig non lo trova neppure.

Io non lo ho mai trovato nella bile degli animali da me studiati; così pure non sempre, come dirò poi, trovai il mercurio nelle feci sia di animali trattati con dosi più o meno grandi di preparati mercuriali, sia di uomini facienti la cura antisifilitica; questo non esclude, è vero, che il mercurio uscito per la bile sia rientrato per le pareti intestinali, ma certo è poco verosimile un assorbimento completo. Condizioni di tempo e di stagione mi impedirono di approfondire lo studio di questo argomento, esperimentando sopra animali operati di fistola biliare.

Altra via di eliminazione del mercurio è quella del latte, via importante specialmente dal punto di vista della terapia infantile; qui i pareri sono affatto discordi. Kahler non trova il mercurio in tre casi da lui studiati e nega che normalmente il mercurio passi nel latte; amette questo fatto quando il metallo esiste in dosi tossiche nell'organismo. Welander invece non solo afferma di aver trovato il mercurio nel latte ma anche di averlo trovato nelle orine di neonati allattati da donne facienti la cura mercuriale; affermazione questa che mi sembra poco attendibile perchè è

certo piccolissima la quantità di mercurio che può trovarsi nel latte, e se si pensa quanto ne resterà per un certo tempo accumulato nel corpo, quanto ne verrà eliminato per altra via, certamente piccolissima parrà a chiunque la quantità che si potrà trovare in 200 c.c. di orine di neonato (tale è la quantità su cui si opera nel metodo ALMEN-SCHILLBERG usato dall'autore). Su questo argomento io non ho potuto fare ricerche.

Giacchè ho toccato l'argomento della terapia della sifilide dei neonati, accennerò alla questione del passaggio del mercurio nel feto. È noto che in caso di gravidanza di una donna sifilitica, una energica cura fatta sulla madre ha benefica influenza anche sul feto, e può talvolta renderlo immune da sifilide; vi è discussione però sul meccanismo terapeutico del mercurio in questi casi; alcuni vogliono che la madre trasmetta al feto non il mercurio, ma le sostanze antitossiche da esso prodotte, altri invece vogliono che sia il mercurio che passando nel feto agisca su questo come su un organismo indipendente come ha luogo negli adulti.

WELANDER afferma di aver trovato il mercurio in due casi da lui studiati.

Per gentile concessione della direzione della Clinica Ostetrica io ho avuto occasione di analizzare in un caso la sola placenta ed in un altro la placenta e il feto di due donne sifilitiche.

B. Lucia d'anni 21. Papule mucose alla regione ano-genitale. Fu curatà nella Clinica Sifilopatica con 5 iniezioni di 5 cgr. ciascuna di salicilato di mercurio. Un mese dopo il termine della cura partorì nella Clinica Ostetrica, un feto apparentemente sano. La placenta pesava gr. 485 ed aveva aspetto normale. All'analisi non si trovò mercurio.

B. Ernesta d'anni 20. Papule alla regione genito-anale, con roseola alla regione toracica anteriore e cefalea intensa. Venne curata nella Clinica Ostetrica con iniezioni quotidiane di 1 cgr. di sublimato dal 5 al 17 febbraio; si sospese poi la cura che venne ripresa nei primi di marzo con iniezioni nei giorni 3—4—8; trovato poi acetone nell'orina, si ebbe la certezza della morte del feto e se ne provocò l'espulsione.

La placenta pesava gr. 380; sulla faccia materna non si notavano alterazioni di sorta, su quella fetale vi erano degli infarti duri. La ricerca del mercurio diede risultati negativi.

Il feto pesava gr. 2500 ed era appena in principio di macerazione. Sarebbe stato interessante analizzare i varii visceri separatamente onde avere idee più dettagliate sulla distribuzione del mercurio nei varii organi, ma desideravo assicurarmi in modo assoluto del fatto principale; perciò onde non compromettere con eccessive suddivisioni l'esattezza del risultato, distrussi il feto in toto e lo sottoposi all'analisi; analisi con risultato completamente negativo.

Un altra esperienza potei fare su una cagna gravida a termine.

Pesava Kg. 7 circa; ricevette in quattro giorni cgr. 1,5 di sublimato corrosivo, per via intramuscolare; il quinto giorno la cagna partorì quattro cagnetti del peso di gr. 65 ciascuno; tre di essi analizzati insieme non contenevano traccie di mercurio.

Eliminazione per via delle orine.

La via più studiata e più discussa dell'eliminazione del mercurio e però quella dei reni. Alcuni negarono che il mercurio si eliminasse per questa via, altri, e sono i più l'ammisero; tra i primi sono WÖHLER, MITSCHERLICH e LIEBIG; tra gli ultimi, CANTU, LANDERER, ORFILA e quasi tutti gli autori moderni; questi poi non si limitano ad affermare la possibiltà di questo passaggio, ma ne studiano la rapidità, la durata, la regolarità a seconda delle forme di introduzione e giungendo a risultati opposti. OBERLANDER constata l'eliminazione anche 190 giorni dopo cessata la cura mercuriale e afferma che l'eliminazione è irregolare e interrotta aumentando coll'aumentare del ricambio organico provocato artificialmente. Secondo SCHMIDT dopo le iniezioni sottocutanee il mercurio passa rapidamente nell'orina e lo si può constatare in 100 c.c. di orina dopo la seconda iniezione di sublimato; più lento o meno evidente è questo passaggio nella cura colle frizioni. WELANDER, come si è detto, trova il mercurio nelle orine di bambini allattati da nutrici curate con preparati mercuriali, e afferma che il metallo passa rapidamente nell'orina se fu introdotto per la via del tubo digerente; più rapidamente ancora accade questo dopo le iniezioni, giacchè un'ora o due dopo, il mercurio appare già nell'orina. KRENFELD e STEIN pur ammettendo il passaggio del mercurio nell'orina, ne limitano molto l'importanza, giacchè fondandosi sulle loro osservazioni affermano che del mercurio iniettato il 90 % resta accumulato nell'organismo, il rimanente viene eliminato per la via delle orine e delle feci; in queste ultime si trova la metà e talvolta anche più della quantità eliminata. Secondo STOUVENTKOFF l'eliminazione del mercurio introdotto per via ipodermica dura al minimo un mese, ma spesso la sua presenza nell'orina si prolunga oltre un anno dall'ultima introduzione. NEGA nello studiare l'assorbimento cutaneo di alcuni preparati mercuriali (oleati, ecc.), si accerta di questo assorbimento avendo ritrovato il metallo nell'orina. KELLER analizza le orine di 24 donne che avevano fatto lavature dei genitali interni con 2—3 litri di soluzione di sublimato all' 1 ‰ e trova 12 volte il mercurio nell'orina; è da notare però che in tutti questi 12 casi esisteva albuminuria. In un suo lavoro sulla eliminazione del mercurio dall'organismo, LANDSBERG conchiude che: 1° la eliminazione del mercurio

per le orine nella cura mercuriale è costante; 2° la eliminazione costante si trova anche dopo una sola somministrazione sia cutanea, sia sottocutanea, purchè la quantità somministrata non sia stata piccola; 3° dopo 24 ore dalla somministrazione il contenuto in mercurio delle orine è piccolo, ma già sensibile ed aumenta raggiungendo dopo alcuni giorni il suo massimo nel quale resta per lungo tempo; 4° su questo modo di eliminazione non ha influenza la natura del preparato.

Koudich studia l'eliminazione del mercurio su 500 malati sottoposti ad iniezioni endovenose di sublimato; trova che la durata della eliminazione è in rapporto diretto colla quantità di sublimato iniettata; se ne elimina di più se lo si da a piccoli intervalli, piuttosto che se si somministra la medesima quantità in un tempo più lungo; la eliminazione può durare fino a 10 giorni; nelle iniezioni endovenose la eliminazione è più pronta e più abbondante che nelle altre forme di somministrazione. Nel lavoro di Silva sul meccanismo dell'azione diuretica del calomelano, sono citate le esperienze di Rosenheim secondo le quali il massimo dell'azione diuretica coincide colla massima eliminazione di mercurio dall'organismo. Benedicenti e Polledro nelle loro ricerche farmacologiche sull'acetato di paramercuriodifenilentetraetilmercuriodiammonio, trovano che il mercurio si elimina per l'orine; è da notare però che la somministrazione di questo corpo era fatta in dosi altamente tossiche (cgr. 6 in 6 giorni ad un coniglio di 1600 gr. di peso).

Si studia pure la eliminazione del mercurio sotto l'influenza del bagno caldo, della somministrazione di ioduro di potassio ed anche in questi casi i risultati sono discordi; mentre Melsen afferma l'effetto dei preparati iodici nel senso di aumentare l'uscita del mercurio, Welander ne nega ogni efficacia, anzi Suchow sostiene che il ioduro di potassio rallenta la eliminazione del mercurio.

Nel corso di alcune analisi eseguite lo scorso anno per incarico del Dr. Soave, rimasi colpito dalla quasi costante assenza del mercurio nell'orina di individui sottoposti a cure mercuriali talvolta assai energiche. Le orine analizzate coi metodi di Brugnatelli, di Almen, di Fresenius-Babo, risultarono sempre prive di mercurio, salvo in un caso; disgraziatamente in questo andò perduta la ricerca dell'albumina. Di questi risultati così opposti alle conclusioni di quasi tutti gli autori moderni non sapevo darmi risposta soddisfacente, tanto più che la ricerca fu condotta con ogni cautela anche con i metodi moderni che si danno per i più sensibili. Approfittando della gentilezza del Prof. Giovannini potei quest'anno approfondire le ricerche servendomi del materiale della Clinica sifilopatica di Torino.

Per avere risultati assolutamente sicuri facevo quasi sempre la ricerca su tutta la quantità di orina emessa da ogni individuo in 6—7 giorni; quantità variabile fra gli 11 e 15 litri. Le orini venivano giornalmente esaminate al microscopio, e saggiate per la ricerca dell'albumina, poi svaporate separatamente; i liquidi concentrati venivano poi riuniti, e distrutti col solito metodo. Trascrivo i risultati delle mie ricerche.

L. Luigi d'anni 21. Cicatrice di sifiloma iniziale al glande; papule mucose alla regione anale, alle labbra ed alla mucosa della guancia. Riceve 7 iniezioni di salicilato di Hg. di 8 cgr. l'una; l'ultima l'ha il 12 dicembre; nei giorni 13—14 si raccoglie l'orina; questa non presenta traccie di albumina nè di cilindri ed è in quantità di circa L. 2. La ricerca dell'Hg. da risultato negativo.

C. Andrea d'anni 28. Cicatrice di sifiloma iniziale al glande, che data dal 1890 e panadenopatia. Dal 19 al 2 gennaio ha 4 iniezioni di bicianuro di Hg. la prima di 2, le altre di 1 cgr. ciascuna; viene in seguito curato con due iniezioni di salicilato di Hg. di cgr. 10 ciascuna; queste hanno luogo il 9 e il 13 gennaio. L'orina raccolta dopo la prima iniezione di bicianuro è in quantità di circa due litri e non da reazione di Hg.

Le feci raccolte il giorno seguente alla prima iniezione di salicilato, cioè il giorno 10, danno reazione negativa di Hg. Altri 10 litri di orina raccolti dal 13 al 19 gennaio si mostrano sempre normali e non danno reazione di Hg.

G. Giuseppe d'anni 25. Sifiloma iniziale al solco coronario, roseola, blenorragia uretrale; viene curato con frizioni di unguento mercuriale. Le orine sone raccolte dall'8 al 15 marzo cioè dopo 12 frizioni; in questi giorni l'ammalato presenta sintomi di leggiera stomatite; la quantità è di 13,500, e, tenuto conto della blenorragia, all'esame microscopico si mostra normale; si trova una leggiera reazione di Hg.

Le feci raccolte d'all'8 all'11 danno pure leggiera reazione di Hg. Dal 26 marzo al 5 aprile cioè dopo 26 frizioni circa, si raccolgono di nuovo L. 9,500 di orina nella quale si trova pure reazione evidente di Hg.

B. Bernardo d'anni 40. Sifiloma iniziale, sifilide maculo papulosa, panadenopatia. È curato con iniezioni di calomelano di 5 gr. ciascuna il 9, 17, 23 Gennaio e il 9 e 16 febbraio; le orine vengono raccolte dal 15 febbraio in quantità di circa 12 litri; non contengono mai nè albumina nè cilindri; l'analisi dimostra la presenza di piccolissime quantità di Hg.

G. Giuseppe d'anni 23. Sifiloma al labbro superiore, adenopatia sottomascellare destra. È curato con iniezioni di 10 cgr. di salicilato di Hg. per volta; ne riceve il 26 febbraio, il 5, 13, 20, 23 marzo.

Le orine raccolte dal 17 al 23 Marzo sono in quantità di litri 11,500 e si mantengono sempre normali; la reazione del mercurio è intensissima. Le feci raccolte nei giorni 22 e 23 marzo non contengono traccia di Hg.

M. Alessio d'anni 23. Sifiloma iniziale al solco balano prepuzialo, adenite inguinale, roseola: Cura di iniezioni di salicilato di Hg. di 10 cgr. per volta; le iniezioni hanno luogo il 9, 16, 25 marzo e 13 e 7 aprile. Le orine raccolte dal 19 al 24 marzo misurano litri 11,500, si mantengono sempre normali e non vi si trova Hg. Le feci raccolte dal 22 al 25 non contengono Hg. Si somministrano all'ammalato gr. 20 di solfato di soda e si raccolgono dopo le feci; non vi si trova mercurio.

Dal giorno 2 al 4 aprile vengono di nuovo raccolte le feci dopo l'effetto di una nuova dose purgativa di solfato di sodio; vi si trova una leggiera reazione di Hg.

C. V. Forma recidiva di sifilide dell'occhio con principio di irite; viene curato con tre iniezioni di calomelano di 5 cgr. ciascuna; 6 litri di orina raccolta tra la seconda e la terza iniezione non danno reazione di mercurio.

C. B. d'anni 31. Sifiloma iniziale al glande, panadenopatia, roseola.

Fa una cura interna di protoioduro di mercurio; le orine raccolte nei primi tre giorni della cura e le feci raccolte nei primi 5 giorni non contengono traccia di mercurio.

Come si vede in queste ricerche non sempre l'analisi rivela la presenza di mercurio nelle orine, e quando lo si trova questo è sempre in quantità piccolissima tanto che in 10 e più litri di orina la reazione è sempre, salvo in un caso, piuttosto debole.

Inoltre lo si trova solo in quei malati a termine della cura o a cura avanzata nei quali si può supporre che l'organismo sia già saturato di mercurio; negli ammalati in principio della cura od a cura blanda non si trova mai il mercurio nelle orine; tanto meno si può constatare la comparsa del metallo poco dopo la somministrazione. In altre ricerche che potei fare sopra porzioni di un solo litro di orina, trovai due volte su sei il mercurio; però in ambedue i casi positivi un'esame preliminare non dimostrò la presenza di albumina o di cilindri. Questo fatto che coincide con i risultati di KELLER mi spinse a ricercare più intimamente che rapporto avesse l'eliminazione del mercurio colle alterazioni dei reni. Questo rapporto, che io mi sappia, non è mai stato chiarito; quindi iniziai una serie di ricerche negli animali iniettando loro una soluzione di sublimato e ricercando giornalmente o ogni due o tre giorni il mercurio nelle orine; un esame chimico e microscopico delle orine mi serviva di indice della comparsa delle alterazioni renali. Nei diarii noto anche i risultati delle ricerche nelle feci per evitare inutili ripetizioni più innanzi.

10 Novembre 1899. Cane del peso di Kg. 6.

Dal giorno 10 al giorno 17 riceve dosi progressive di sublimato corrosivo da 1 a 6 cgr. Le orine si mantengono sempre normali intorno ai 250 c.c. giornalieri.

18 Novembre si iniettano cgr. 7. Le orine sono in quantità più che doppia che nei giorni precedenti, quantunque l'animale sia stato tenuto a regime alimentare costante. Le orine raccolte fino a questo giorno riunite e analizzate contengono mercurio.

Il giorno 27 si analizzano insieme le feci emesse fino ad allora dall'animale, e queste si mostrano prive di mercurio.

Si fanno poi a giorni alterni iniezioni di 8 cgr. di sublimato, in seguito

alle quali l'albuminuria è intensa e si manifesta diarrea e stomatite.

28 Novembre si trova l'animale morto. Le orine emesse dal giorno 19 contengono abbondante mercurio; intensa è la reazione del mercurio nelle feci diarroiche.

Nella esperienza seguente si ha cura di separare a periodi più brevi l'orina in modo da poter cogliere con maggior precisione il momento della comparsa del mercurio.

3 Dicembre 1899. Cane del peso di Kg. 8,5. Le orine raccolte per tre giorni prima dell'esperienza ed analizzate dimostrano essere i reni dell'animale in condizioni perfettamente normali.

Dal 6 al 17 Dicembre l'animale riceve in 5 iniezioni 5 cgr. di sublimato; le orine riunite in due gruppi di tre giorni ciascuno ed analizzate non contengono mercurio.

Nelle orine dei giorni 13—14, l'analisi dimostra la presenza di mercurio.

Nel giorno 15 l'orina contiene un po' d'albumina; nel giorno 16 si trova aumentata l'albumina, e nel sedimento appaiono numerose cellule dell'epitelio renale in degenerazione grassa; il giorno seguente l'orina è scarsa, torbida con albumina e nel sedimento oltre le cellule dell'epitelio si riscontrano leucociti e cilindri granulosi. Questi carrateri persistono nei giorni seguenti e compare poi la diarrea sanguinolenta. Il giorno 19 si uccide l'animale per dissanguamento. In tutti i giorni seguenti alla comparsa del mercurio, il metallo non si è più ritrovato; a questo fatto probabilmente non è estranea la piccola quantità di orina emessa dall'animale durante il periodo nefritico. In questa esperienza appare evidente che la causa prima della lesione renale è stato il passaggio del mercurio nell'orina. Nella esperienza seguente si sceglie un grosso animale per avere quantità maggiore di orina.

22. 1.00. Grosso cane danese di Kg. 27.

Dal giorno 22 fino al 28 Gennaio si iniettano quotidianamente cgr. 2 della soluzione di sublimato all'1 °/₀; le orine si mantengono sempre normali sia per quantità (500 c.c.) sia per rispetto all'albumina e al sedimento; non vi si trova mai mercurio.

Dal 28 al 1° Febbraio si iniettano 2 cgr. a giorni alterni; dal 1 al 6 Febbraio non si fa iniezione; le orine si mantengono sempre normali e manca ogni traccia di mercurio. Le feci raccolte dal principio dell'esperienza fino al 6 febbraio e analizzate complessivamente non contengono mercurio.

6 febbraio si iniettano 4 cgr. di sublimato.

7. Si iniettano 4 cgr. di sublimato; orine normali, reazione evidente di Hg. nell'orina.

8. Si iniettano 2 cgr. di sublimato; orine normali, reazione debole di Hg.

9. Il cane nelle ore 24 non ha orinato.

10. Orina scarsa (300 c.c.) più colorata e più resistente alla fermentazione ammoniacale; contiene poca albumina; nel sedimento si trovano numerose cellule dell'epitelio renale desquamate; pochi leucociti con fini granulazioni e qualche cilindro granuloso non ben conformato; non si trova mercurio. Si iniettano 4 cgr.

11. Orine c.c. 900; tracce di albumina; pochi cilindri, molti leucociti; reazione intensa di Hg. Si sospendono le iniezioni di sublimato.

12. Orine c.c. 550. Cilindri e leucociti abbondanti, tracce di albumina; reazione debole di Hg.

In seguito le orine tornano al loro volume normale, l'albumina scompare rapidamente, e i cilindri granulosi ed i globuli bianchi vanno assai lentamente diminuendo di numero; l'eliminazione del mercurio ha luogo saltuariamente ogni tre o quattro giorni e sempre in piccolissima quantità.

Il 6 marzo il mercurio si può considerare definitivamente scomparso dall'orina; le feci raccolte dal 6 febbraio al 6 marzo non contengono tracce di Hg.; è da notare che questo è il periodo di massima intossicazione mercuriale e che no vi fu mai diarrea.

Dal giorno 4 all' 11 si inietta giornalmente 1 cgr. di sublimato; le orine si mantengono normali; il mercurio appare in traccia a giorni alterni nelle orine.

Il 17 si iniettano di colpo 4 cgr. di sublimato, ma il mercurio non appare nelle orine nei giorni seguenti; il 21 se ne iniettano 5 e il mercurio appare in tracce il giorno 23 e più abbondante il 24.

24. Si iniettano 7 cgr. di sublimato.

25. Orina c.c. 500 normale; non vi è Hg.

26. Orina c.c. 700 normale; reazione intensissima di Hg.

27. Orina c.c. 400 normale; non vi è Hg. Si iniettano cgr. 7.

28. Orina c.c. 800; reazione intensa di Hg.

29. Orina c.c. 1000 normale; reazione intensissima di Hg. L'animale ha sete intensa, inappetenza, è assai prostrato.

30. Orina c.c. 2200 normale; non vi è Hg. Le feci emesse fino a questo giorno non contengono Hg.

Nei giorni seguenti la quantità di orina va lentamente scemando; non

compare più il mercurio; insorge un po' di diarrea; nelle feci però non si trova Hg.

3 Aprile. Si uccide l'animale per dissanguamento.

Con queste esperienze sugli animali mi pare di aver fatto rilevare uno stretto rapporto tra la eliminazione del mercurio e la nefrite; nella prima esperienza non si distinsero bene i momenti della comparsa del mercurio nell'orina e dell'insorgenza della nefrite; però la poliuria e le cattive condizioni dell'animale cominciarono appunto quando, dopo ripetute iniezioni l'animale fu come saturato di mercurio e questo si eliminò. Nella seconda esperienza dopo introdotti 5 cgr. di sublimato compare il mercurio nell'orina; questo passaggio provoca una irritazione renale la quale si manifesta con una poliuria che dura due giorni; la irritazione intensa dà luogo a nefrite caraterizzata da oliguria dapprima, da albuminuria e cilindruria più tardi.

Nella terza esperienza il mercurio compare subito dopo l'assorbimento di una forte quantità di sublimato; anche qui il passagio del mercurio provoca anuria completa, poi oliguria, poi poliuria, e in seguito un lungo periodo nel quale l'orina contiene albumina, cilindri, leucociti e saltuariamente mercurio. Colla ripresa delle iniezioni compaiono di nuovo i sintomi di lesioni renali e l'irritazione renale e la poliuria avvengono esattamente il giorno dopo l'introduzione di nuovo metallo. Nella esperienza IV fatta sul coniglio esposto ai vapori di mercurio le orine sono sempre prive di Hg.; in questa esperienza l'assorbimento è lento e non si manifesta alcuna lesione renale, come del resto è confermato dall'autopsia.

Negli uomini ammalati nei quali ho potuto riscontrare mercurio in un sol litro di orina, vi era albuminuria e cilindruria.

Sarebbe forse stato interessante studiare la eliminazione del mercurio durante lesioni renali provocate da altre cause, per esempio da piombo, cantaride, ecc.; era mio intendimento svolgere questo argomento, ma la ristrettezza del tempo mi obbligò a tralasciarlo per ora. Una osservazione di questo genere ebbi però occasione di farla sull'uomo. Debbo alla cortesia del prof. Graziadei dell'Ospedale Mauriziano di Torino l'aver potuto studiare un nefritico affetto da sifilide degente nella sua sezione all' Ospedale. Questo individuo affetto già da qualche tempo da nefrite fu poi infettato da sifilide per la quale fece una cura di 40 frizioni di unguento mercuriale; in seguito ad una cura di bagni a vapore gli scomparvero i sintomi della nefrite; nel dicembre scorso ritornò l'albuminuria per la quale fu ricoverato all'ospedale e curato con 19 iniezioni di sublimato corrosivo; scomparve l'albuminuria ma questa ritornò nel marzo con

disturbi eguali; attualmente dopo 6 iniezioni di sublimato l'albumina non si presenta che in tracce nell'orina; si raccoglie un litro di orina e questa non contiene mercurio.

Riassumendo i risultati delle mie ricerche appare chiaro che la causa prima della comparsa della nefrite mercuriale è il passaggio del mercurio nell'orina; in accordo dunque con WELANDER il quale nota che la intensità della cilindruria negli avvelenamenti mercuriali è in ragione diretta della quantità di mercurio eliminata, che è minore nell'avvelenamento per via gastrica, che per le altre via di introduzione. Anche GRAVAGNA in un suo lavoro sulle alterazioni renali in seguito alla somministrazione di alte dosi di Hg. trovò che queste avvengono quando per le forti quantità somministrate si notano già altri sintomi di avvelenamento (stomatite, ecc.). Le alterazioni prime consistono in focolai emorragici e tumefazione torbida degli epitelii dei tubuli contorti.

Eliminazione per via delle feci.

Del mercurio introdotto nell'organismo una parte si trova anche nelle feci e su questo quasi tutti gli autori sono concordi, tutt'al più si limitano a discutere la prevalenza della via orinaria o fecale per la eliminazione del mercurio.

KRENFELD e STEIN già citati credono che la maggior parte del mercurio eliminato si ritrovi nelle feci; SCHUSTER pure lo trova in forti quantità nelle feci e sostiene che negli studii sull'assorbimento del mercurio si debbono esaminare piuttosto le feci che le orine, essendo in quelle più sicura e costante la presenza del mercurio. WELANDER al contrario dà il massimo valore alla via renale. Si ammette in genere che il metallo che si trova nelle feci provenga dalla bile, ma non si nega che anche le pareti intestinali possano eliminare mercurio; solo pare che questa via non sia quella abituale, normale, ma lo sia soltanto quando il mercurio esiste a forti dosi nell'organismo. Secondo SCHMIEDEBERG le enteriti di origine mercuriale sono date appunto dal passaggio di questo metallo attraverso le pareti dell'intestino. VIRCHOW dimostra l'identità delle lesioni intestinali d'origine mercuriale con quelle della dissenteria; il mercurio eliminandosi irrita la mucosa la quale così indebolita è facile preda dei soliti microorganismi dell'intestino, che danno luogo ad ulcerazioni e perfino a perforazioni.

Nelle mie ricerche su questo argomento ho studiato dapprima uomini facienti la cura mercuriale; questi furono gli stessi già studiati per riguardo

alle orine e dei quali ho già dato i risultati. Come si è già visto in parecchi casi si trova il mercurio nelle feci; alcuni individui però specialmente al principio della cura non eliminarono Hg. per le feci come già per le orine, altri ne eliminarono debolmente per le due vie e quello che aveva dato la massima eliminazione di Hg. per le orine, non ne diede punto per le feci. Potei studiare anche un altro caso :

F. L. Sifiloma iniziale al lato sinistro del pene, sifiloderma maculoso, panadenopatia ; è curato con iniezioni di sublimato di mercurio di 8 cgr. l'una ; le iniezioni hanno luogo il 14, 19, 27 dicembre, 2, 9, 16 gennaio ; le feci sono raccolte l'11—12 gennaio e il 14—15 ; non contengono mercurio.

Delle ricerche sugli animali ho già riferito i risultati più addietro : nel coniglio che non ebbe mai diarrea non si trovà mercurio nelle feci ; nei cani non appare mai mercurio nelle feci durante il periodo normale, mentre in quello intensamente diarroico il mercurio appare abbondante.

Bisogna considerare che il mercurio che si trova nelle feci può provenire dalle due vie biliare e intestinale ; ma nelle mie esperienze sui cani l'assenza di mercurio nelle condizioni normali e lo stretto legame tra la sua presenza e la diarrea, non lasciano dubbio che il metallo provenga dalle pareti intestinali, tanto più se si ricorda che mai si trovò Hg. nella bile. Nell'uomo le ricerche così condotte non possono rimuovere ogni dubbio ; ho cercato perciò di schiarire la questione studiando come si modifica l'eliminazione del mercurio nelle feci irritando la mucosa intestinale per mezzo di purganti; è per questo che ad un malato (M. ALESSIO) vennero somministrati successivamente due purganti raccogliendo le feci ; nelle feci normalmente emesse non si trovò mercurio, in quelle dopo il primo purgante neppure, in quelle dopo il secondo, si trovò invece evidente la reazione del mercurio, prova che le ripetute irritazioni avevano favorito il passaggio per questa via. Nell'uomo non si possono condurre bene queste ricerche perchè non si può giungere ad alte dosi di irritanti, quali sarebbero necessarie; negli animali si incontra la difficoltà di far loro prendere totalmente e rapidamente la forte dose di purgante; ho tralasciato perciò per ora questo argomento. Si può ad ogni modo affermare che il mercurio introdotto a dosi terapeutiche nell'organismo si elimina per via delle feci, ma non sempre, nè sempre in eguale quantità; che questo rapporto varia in rapporto alla dose di metallo introdotto, e ancor più alla resistenza individuale dell'organismo; e che nelle forti enteriti da avvelenamento mercuriale, si trova il metallo in forte quantità nelle feci.

NOTE BIBLIOGRAFICHE.

HUSEMANN Th. u. A. : Handbuch der Toxicologie, II. Heft, 1862. — KELLER : Arch. f. Gynaköl., Bd. 26 (citato da Jahrb. f. Th. Chemie, 1885). — WELANDER : An. de Derm. et Syphil., N. 7—8, 1886. — SUCHOW : Wrace, N. 47—48, 1887 (citato dagli Ann. di Chim. e Farm., 1887, vol. 15). — SCHUSTER : Deut. Med. Woch., 1884, 18 (citato da Jahrb. f. Th. Chemie, 1884. — SILVA : Arch. Ital. di Clinica Medica, 1888. — G. POUCHET (citato dalla Rev. Gen. des Sc. Med., vol. 21, p. 444), — SCHMIEDEBERG-ALBERTONI : Trattato di Farmacologia, p. 221. — EICHHORST : Trattato di Patologia e Terapia, trad. ital., vol. II, p. 477. — PETRINI : Giorn. ital. Mal. Ven. Sif e della Pelle, 1892, p. 313. — HELLER : Berl. klin. Woch. N. 45, 1895. — KOUDICH : Med. Woch. d. südl. Russl., 1896 (citato da Jahrb. f. Th. Chemie, 1896). — WELANDER : Arch. für Derm. u. Syphil., 1894, 133 (citato da Ann. de Derm. et Syphil., 1895). — GRAVAGNA : Giorn. Ital. delle Mal. Ven. Sif. e della Pelle, 1899, fasc. V. — BENEDICENTI e POLLEDRO : Att. della R. Acc. delle Scienze di Torino, vol. XXXV, 1899.

CONCLUSIONE.

Riassumendo i risultati delle mie ricerche mi pare si possano trarre le sequenti conclusioni :

Qualunque sia la via di introduzione il mercurio scompare presto dal sangue per fissarsi nei tessuti; dopo un certo tempo lo si trova localizzato solo in determinati organi tra i quali sta in prima linea il rene, poi il fegato, poi l'intestino.

La forma in cui si trova combinato il metallo è quella di un prodotto fosforato, nucleina o lecitalbumina e la sede perciò del metallo nella cellula è probabilmente il nucleo.

Secondo le mie esperienze il mercurio non passa dall'organismo materno al feto o alla placenta.

Il mercurio introdotto nell'organismo in dosi non eccessive, si accumula e si elimina assai lentamente di pari passo colla scomposizione fisiologica e colla distruzione delle sostanze albuminoidi con cui è legato.

Le vie di eliminazione sono varie, ma tra queste hanno importanza principale le orine e le feci; la quantità che si elimina per ciascuna delle due vie non è costante; talvolta prevale l'una, talvolta l'altra, tal'altra l'eliminazione è uguale per ambedue. In genere si può dire che si ha un equilibrio tra le due vie di eliminazione nel senso che la importanza dell'una sia in rapporto inverso dell'altra; sulla prevalenza dell'una o dell'altra influisce la resistenza individuale dell'organismo.

Questa eliminazione lenta e per dir così fisiologica del mercurio assorbito e organizzato non provoca alcuna lesione dei reni o dell'intestino.

Se invece il mercurio è introdotto a dosi tossiche nell'organismo, si elimina rapidamente con prevalenza per la via renale, generando una nefrite parenchimatosa con abbondante cilindruria e albuminuria; intossicazioni più gravi provocano il passaggio del metallo anche per le pareti intestinali con conseguente enterite. Una irritazione più lenta ma più duratura del parenchima renale provoca irritazione anche del connettivo e dei glomeruli.

Mi è grato ringraziare il Prof. Giacosa, il Prof. Giovannini, che mi fornirono i mezzi per questo lavoro, e i Dott. Soave, Scofone e Buffa che mi furono di largo aiuto nel corso delle mie ricerche.

Torino, Maggio 1900.

AUS DEM K.K. EXPERIMENTAL-PATHOLOGISCHEN INSTITUTE DES HOFRATH PROF. Dr A. SPINA IN PRAG.

Ueber die Einwirkung von Ammonniumsalzen auf den Blutkreislauf und das musculomotorische System (1).

VON

M. Dr EMANUEL FORMÁNEK,

Docent für medic. Chemie und Oberinspector der k.k. allgem. Untersuchungsanstalt für Lebensmittel an der böhm. Universität in Prag.

(Mit 2 Curven.)

Bei meinen Versuchen « Über die Giftigkeit der Ausathmungsluft » (2) hatte ich Gelegenheit, mich von der Giftigkeit der Ammoniumsalze zu überzeugen. Zittern des Körpers, welches schliesslich in einen heftigen Tetanus überging, Beschleunigung der Respiration, Würgbewegungen, welche nach Injection von verschiedenen Ammoniumsalzen regelmässig eintraten, haben mich bewogen, die Wirkung von Ammoniumsalzen, namentlich die Wirkung dieser Salze auf den Blutkreislauf näher zu studiren; ausserdem trachtete ich sicherzustellen, welche Theile des Nervensystems die nach Injection von Ammoniumsalzen eintretenden Krämpfe hervorrufen. Den Einfluss von Ammoniumsalzen auf die Respiration habe ich nicht näher untersucht, da derselbe von LANGE genügend erklärt zu sein scheint.

Der Erste, welcher sich mit dem Studium der Wirkung von Ammoniumsalzen auf den Blutkreislauf beschäftigt hat, war BLAKE (3), der im

---

(1) Der böhm. Kaiser-Franz-Joseph-Akademie der Wissenschaften in Prag vorgelegt am 19. Jänner 1900.

(2) *Ueber die Giftigkeit der Ausathmungsluft.* Archiv für Hygiene, 1900.

(3) Edinbourgh med. Journal, 1841, cit. LANGE.

Jahre 1841, nach Injection dieser Salze Steigerung des Blutdruckes beobachtet hat.

Ausführlichere Versuche über den Einfluss von Ammoniumsalzen auf den Blutkreislauf wurden erst im Jahre 1874 von LANGE(1) ausgeführt. Derselbe hat bei seinen Versuchen das LUDWIG'sche Kymographion benützt, und als Versuchsthiere dienten ihm grösstentheils Katzen, welchen er 10 %-ige Lösungen von kohlensaurem, schwefelsaurem und salzsaurem Ammonium in die Vena jugularis externa injicirte. Die Resultate dieser Versuche waren die folgenden :

Nach Injectionen von kleinen Dosen (0,1—0,2 gr.) trat bei nicht narkotisirten Katzen stets und sehr bald ein plötzliches, sehr steiles Sinken des Blutdruckes auf (um etwa 50—70 mm. Hg.), welchem ein anfangs ebenso rasches, später mehr allmäliges Steigen folgte. Mit dem Blutdrucksabfalle war stets eine beträchtliche Verlangsamung des Pulses verbunden, wobei aber die Pulswellen um das 3- bis 6-fache höher waren als die normalen. Bei der darauf folgenden Blutdrucksteigerung hingegen beschleunigte sich der Puls bedeutend unter starker Abnahme der Wellenhöhe.

Nach Injectionen von grösseren Dosen (0,3—0,5 gr.) trat ebenfalls unter Pulsverlangsamung anfangs ein Sinken des Blutdruckes (um 40—60 mm. Hg.) ein, welches rasch einer von Pulsbeschleunigung begleiteten Steigerung des Druckes Platz machte; diese Steigerung erreichte oft bei gleichzeitigen heftigen tonischen, später klonischen Krämpfen eine enorme Höhe.

In beiden Fällen, nach kleineren sowie grösseren Dosen, kehrten regelmässig der Blutdruck sowie der Puls nach einigen Minuten zur Norm zurück.

Um den Einfluss des kohlensauren Ammoniums auf den Blutdruck nach eliminirter Wirkung des Herzvagus zu studiren, hat LANGE beide Vagi nacheinander durchgeschnitten. In einem solchen Versuche, in welchem der Vagotomie eine Injection von 0,1 gr. kohlensauren Ammoniums vorausgeschickt worden war, wurde eine geringere Blutdrucksteigerung beobachtet, welche von einem längere Zeit anhaltenden Sinken unter die ursprüngliche Höhe gefolgt war. Nachdem der eine (rechte) Vagus durchgeschnitten worden war, hatten die beiden Injectionen von je 0,1 gr. anfangs ein Sinken des Blutdruckes und hiernach ein etwas

(1) *Physiologische Untersuchungen über das Verhalten und die Wirkung einiger Ammoniaksalze im thierischen Organismus.* Inaugural-Dissertation Dorpat, 1874.

intensiveres Steigen desselben zur Folge, doch verlangsamte sich die Pulsfrequenz während des Drucksinkens nicht, während dieselbe bei der Blutdrucksteigerung um ein Geringes zunahm. Nach Durchtrennung des zweiten (linken) Vagus und nach den darauf folgenden Injectionen von 0,2 und 0,4 gr. kohlensauren Ammoniums war das Resultat mit Ausnahme von einigen quantitativen Differenzen im Ganzen dasselbe. Die Pulswellen sind nach beiderseitiger Vagotomie sehr klein geworden und auch klein geblieben.

In einem anderen ähnlichen Versuche trat nach der ersten Injection vor der Durchschneidung der Vagi eine Verlangsamung des Pulses während des Sinkens des Blutdruckes ein, so auch nach der zweiten Injection welche nach Durchschneidung des einen Vagus ausgeführt worden ist. Nach Durchtrennung des anderen Vagus und nach Injection von 0,4 gr. sank der Blutdruck ohne Abnahme der Pulsfrequenz stark und blieb bis zum bald darauf eingetretenen Tode des Versuchsthieres niedrig.

Da in den an nicht curarisirten Katzen ausgeführten Versuchen die Blutdrucksteigerung stets mit körperlicher Unruhe oder Muskelkrämpfen zusammenfiel, trachtete LANGE festzustellen, ob die Blutdrucksteigerung durch die directe Einwirkung des Ammoniaks auf gewisse Centra oder nur secundär durch Muskelaction bedingt werde.

Um den Einfluss der Muskelaction zu eliminiren, hat LANGE die weiteren Versuche an (durch Injection von 2,5 c.c. 1 %-iger Curarelösung) curarisirten Katzen vorgenommen. Auch in diesen Versuchen trat nach Injectionen von kohlensaurem Ammonium nach kurzem vorausgegangenem Sinken eine bedeutende Steigerung des Blutdruckes ein, welche sich nach 1—2 Minuten wieder verlor. Der Puls behielt in dem kurzen Stadium des Sinkens seine vorherige Frequenz, welche aber während der Blutdrucksteigerung zunahm, um später wieder zur Norm zurückzukehren.

Bemerkenswert scheint LANGE die Thatsache, dass kleine Dosen, welche den Blutdruck im Anfange des Versuches heftig steigerten, später eine viel geringere Wirkung entfalteten; ja selbst auch eine grössere Dosis (0,5 gr.) rief gegen Ende des Versuches nicht mehr eine Steigerung hervor, sondern der Blutdruck sank continuirlich bis zum Tode.

Die Erklärung für diese Erscheinung sucht LANGE in einer möglicherweise verringerten Reizbarkeit, respective Lähmung derjenigen Centra, welche vorher, durch das Ammoniumsalz heftig gereizt, eine Steigerung des Blutdruckes hervorgerufen haben.

Fast in derselben Weise wie das kohlensaure beeinflussen auch das schwefelsaure und salzsaure Ammonium den Blutdruck und den Puls; die

Unterschiede waren nur quantitativ. Am heftigsten wirkte das Ammoniumchlorid, dann folgte das kohlensaure und zuletzt das schwefelsaure Ammonium.

Zu ähnlichen Resultaten wie an Katzen führten auch die an Hunde angestellten Experimente.

Da die Ursache der fast constant nach Injectionen von Ammoniumsalzen beobachteten Blutdrucksteigerung nicht die Muskelcontractionen waren, so schloss LANGE daraus, dass es sich da entweder um Reizung des vasomotorischen Centrums in der Medulla oblongata handelt oder dass das Ammoniumsalz direct auf die motorischen Ganglien des Herzens einwirkt.

Um diese Alternative zu entscheiden, hat LANGE zwei curarisirten Katzen das Halsmark zwischen Atlas und Hinterhaupt durchgeschnitten. Trotzdem trat stets nach Injection von Ammoniumchlorid eine Steigerung des Blutdruckes nach schwachem, vorausgegangenem Abfall desselben ein; dabei beschleunigte sich meist der Puls, um, wie der Blutdruck, nach einiger Zeit zur Norm zurückzukehren.

Daraus zieht LANGE den Schluss, *dass die Steigerung des Blutdruckes von einer Reizung des vasomotorischen Centrums in der Medulla oblongata durch Ammoniumsalze unabhängig ist,* und per exclusionem nimmt er weiter an, *dass die Blutdrucksteigerung durch die veränderte Herzthätigkeit bedingt sei.* In dieser Annahme wurde LANGE noch durch die Beobachtung bestärkt, dass während der Blutdrucksteigerung die Herzcontractionen frequenter werden oder dass die Herzcontractionen wenigstens in den Fällen, in denen die Beschleunigung desselben keine erhebliche ist, energischer werden.

Ob aber bloss wegen der Beschleunigung und Verstärkung der Herzaction die Blutdrucksteigerung in Erscheinung tritt, will LANGE nicht entscheiden, indem er die Möglichkeit auch anderer Momente zulässt, seien es nun Contractionen der Gefässmuskulatur in Folge des durch die Ammoniumsalze auf sie ausgeübten Reizes oder vielleicht andere noch unbekannte nervöse Einflüsse, welche von den Centren des Rüchenmarkes ihren Ausgang nahmen.

Weiter hat LANGE Versuche auch über den Einfluss der Ammoniumsalze auf die Respiration und zwar an Katzen mit dem MAREY'schen Cardiographen ausgeführt und folgende Resultate gewonnen:

1. Die Ammoniumsalze erzeugen, in Dosen von 0,1—0,2 gr. in's Blut injicirt, zunächst einen kurzdauernden Respirationsstillstand, dem alsbald eine enorme Beschleunigung der Athmungsfrequenz folgt, welche nach mehreren Minuten der ursprünglichen wieder annähernd gleich wird.

2. Nach Injection von Dosen, welche zugleich Convulsionen hervorrufen, nimmt auch das Zwerchfell an den Muskelkrämpfen Theil. Während der Dauer der Muskelkrämpfe ist die Athmung entweder vollständig aufgehoben oder nur auf einzelne sehr kurze Zwerchfellbewegungen beschränkt. Sobald die Krämpfe nachlassen, kommen die Athembewegungen wieder zum Vorschein, welche eine stark herabgesetzte Frequenz zeigen; letztere nimmt entweder bis zum Tode stetig ab oder die Respiration wird nach einiger Zeit wieder gleichmässig und beschleunigt sich von Neuem. Die Athembewegungen zeigen dabei einen vorherrschend abdominalen Typus.

3. Bei Thieren, welchen nach Injection der Ammoniumsalze die Vagi durchschnitten werden, tritt nicht mehr wie gewöhnlich nach Durchtrennung der Vagi die Verlangsamung der Athmungsfrequenz, sondern im Gegentheile eine starke fast bis zum Tode des Thieres andauernde Beschleunigung ein.

Wird dagegen das Ammoniumsalz erst nach der Durchtrennung der Vagi injicirt, so macht die durch die letztere bedingte Verlangsamung zunächst nur auf wenige Secunden einer starken Beschleunigung Platz, welcher aber nie ein Respirationsstillstand wie bei dem unversehrten Thiere vorausgeht. Nach längerer Zeit tritt aber auch hier allmälig eine andauernde starke Beschleunigung der Athmungsfrequenz auf, wie sie bei Thieren mit intacten Vagi nach wiederholten Injectionen von Ammoniumsalzen meist beobachtet wird.

Daraus kann geschlossen werden, dass die Ammoniumsalze einen höchst intensiven Reiz auf die Centra der Respiration ausüben, der sogar den Wegfall der beim normalen Thiere durch den Vagus centripetal geleiteten Inspirationsimpulse zu ersetzen im Stande ist.

Bei Versuchsthieren mit unversehrten Vagi müssen diese Inspirationsimpulse in den ersten Secunden nach der Injection eine starke Steigerung erfahren. Da die Ammoniumsalze stets in die Jugularvene injicirt worden waren, so kamen sie mit den Vagusendigungen in der Lunge in Berührung, bevor sie durch den grossen Kreislauf zu den Respirationscentren gelangen konnten. Die Reizung der Vagusenden musste einen ähnlichen Effect haben, wie die Reizung des centralen Vagusstumpfes, nämlich den Stillstand in der Inspirationsstellung.

Die nach Injection von Ammoniumsalzen eintretenden Krämpfe wurden näher von ROSENSTEIN (1) studirt. Dieselben erscheinen bei

(1) Archiv f. pathologische Anatomie, Bd. LVI.

Fröschen schon nach subcutaner Injection von 0,025 gr. kohlensauren Ammoniums, bei Kaninchen nach Injection von 0,8—1,5 gr. Die Krämpfe haben einen epileptiformen Charakter und verschwinden nach Abtrennung des Gehirnes von dem Rückenmarke.

KUNKEL (1) führt in seinem Buche an, dass die Ammoniumsalze tetanische Krämpfe und zwar durch die Wirkung auf das Rückenmark hervorrufen, weil die Krämpfe auch nach Durchtrennung des Halsmarkes (bei künstlicher Lungenventilation) auftreten.

Dies war im Kurzen der Stand der Frage, als ich meine Experimente begonnen hatte.

Die mitzutheilenden Versuche haben gelehrt, dass nach intravenösen Injectionen von Ammoniumchlorid ein mässiges von Pulsbeschleunigung begleitetes Sinken des Blutdruckes eintrat, welches bald von einer Blutdrucksteigerung gefolgt wird. Sobald aber der Blutdruck sein Maximum erreichte oder sich demselben näherte, wurden die Pulswellen höher und seltener. Die Pulsacceleration kann auch noch im aufsteigenden Theile der Blutdruckscurve, also noch zur Zeit des Blutdruckanstieges kenntlich sein.

Die geschilderte Wirkung ist nach Injectionen von mässigen, nicht tödtlichen Gaben eine vorübergehende, denn nach einigen Minuten bieten Blutdruck und Pulsfrequenz ein normales Verhalten (Fig. I. Die Acceleration des Pulses war in diesem Falle nur schwach ausgesprochen).

Die folgenden Versuche sollen das Gesagte näher darlegen.

Versuch I.

Kleiner Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von Ammoniumchlorid in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruckveränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	15		132		Die procentualen Angaben beziehen sich hier und in allen folgenden Versuchen auf die Blutdrucks- und Pulsfrequenzhöhe vor der betreffenden Injection.
Injection von 0,3 gr. Chlorid	23 dann 7 1/2 (hohe Wellen)	Beschleunigung um 53 % Verlangsamung um 50 %	114 dann 176	Erniedrigung um 14 % Steigerung um 33 %	Nach wiederholten Injectionen von 0,6 gr. ist der Hund zu Grunde gegangen.

(1) KUNKEL : Handbuch der Toxikologie, 1899.

In diesem Versuche trat nach Injection von 0,3 gr. Ammoniumchlorid eine vorübergehende Blutdruckerniedrigung begleitet von einer Pulsbeschleunigung auf, welche rasch einer Blutdrucksteigerung und Pulsverlangsamung Platz machte.

Bei der Section wurde die Lunge sowie die Leber sehr stark hyperämisch gefunden.

Versuch II.

Kleiner Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruckveränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	22		110		
Injection von 2 c.c. Chlorid	26	Beschleunigung um 18 %	78	Erniedrigung um 29 %	Blutdruckerniedrigung und Pulsbeschleunigung dauerte etwa 10 Secunden.
	dann 18 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 18 %	dann 140	Steigerung um 27 %	
Vor der Injection.	24		106		
Injection von 2 c.c. Chlorid	20	Verlangsamung um 17 %	76	Erniedrigung um 28 %	Druckerniedrigung dauerte etwa 10 Secunden.
	21 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 12 %	126	Steigerung um 19 %	
					Nach darauffolgender Injection von 4 c.c. Chlorid verendete das Thier.

In diesem Versuche hatten die ersten zwei Injectionen von je 2 c.c. Chlorid eine etwa 10 Secunden dauernde Blutdruckerniedrigung zur Folge, worauf sich der Druck wieder bedeutend gesteigert hat. Das Verhalten des Pulses war nach der ersten Injection dasselbe wie in dem Versuche I : Beschleunigung während des Sinkens, Verlangsamung während des Steigens des Blutdruckes ; nach der zweiten Injection war der Puls während des Sinkens sowie während des Steigens des Blutdruckes verlangsamt; die Beschleunigung stellte sich nicht ein.

Bei der Section wurde eine beträchtliche Hyperämie der inneren Organe constatirt.

Versuch III.

Hund von 5750 gr. Gewicht. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruck-veränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	25		128		
Injection von 2 c.c. Chlorid		keine Veränderung		keine Veränderung	Bei der Injection gelangte nichts in die Vene.
Vor der Injection.	26		138		
Injection von 2 c.c. Chlorid	30	Beschleunigung um 15 %	90	Erniedrigung um 35 %	Druckerniedrigung und Pulsbeschleunigung dauerte etwa 12 Secunden.
	21 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 19 %	224	Steigerung um 61 %	
Vor der Injection.	29		128		
Injection von 4 c.c. Chlorid	30	Beschleunigung um 3 %	104	Erniedrigung um 18 %	Druckerniedrigung und Pulsbeschleunigung dauerte etwa 12 Secunden.
	23	Verlangsamung um 20 %	214	Steigerung um 67 %	

Nach Injection von Ammoniumchlorid trat zuerst eine Druckerniedrigung und Pulsbeschleunigung von kurzer Dauer ein, worauf Drucksteigerung und Pulsverlangsamung folgte.

Sectionsbefund : Leber, Lunge und Darm hyperämisch, Niere und Milz anämisch, das Herz dilatirt.

Versuch IV.

Hund von 4000 gr. Gewicht. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 26 %-iger Ammoniumsulfatlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruck-veränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	17		138		
Injection von 2 c.c. Sulfat	19	Beschleunigung um 12 %	102	Erniedrigung um 26 %	Druckerniedrigung dauerte etwa 8 Secunden.
	20	Beschleunigung um 17 %	210	Steigerung um 52 %	
	9 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 47 %	186	Steigerung um 34 %	
Vor der Injection.	14		134		
Injection von 3 c.c. Sulfat	20	Beschleunigung um 43 %	100	Erniedrigung um 25 %	Blutdruckerniedrigung dauerte etwa 12 Secunden.
	23	Beschleunigung um 64 %	186	Steigerung um 38 %	
	13 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 7 %	254	Steigerung um 89 %	
					Nach Injection von weiteren 5 c.c. verendete der Hund.

Nach beiden Injectionen von Ammoniumsulfatlösung zeigte sich zuerst eine kurz dauernde Druckerniedrigung und Pulsbeschleunigung, darauf eine Drucksteigerung und Pulsverlangsamung.

Sectionsbefund wie früher.

Versuch V.

Hund von 7050 gr. Gewicht. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 30 %-iger Ammoniumnitratlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulzfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruckveränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	20		118		
Injection von 2 c.c. Nitrat	20		90	Erniedrigung um 23 %	Druckerniedrigung dauerte etwa 12 Secunden.
	21	Beschleunigung um 5 %	160	Steigerung um 35 %	
	10 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 50 %	172	Steigerung um 46 %	
Injection v. Atropin	29		246		
Vor der Injection.	28		216		
Injection von 5 c.c. Nitrat	28		150	Erniedrigung um 30 %	Druckerniedrigung dauerte etwa 15 Secunden.
	33	Beschleunigung um 18 %	254	Steigerung um 17 %	Nach Injection von weiteren 5 c.c. ging das Thier zu Grunde.

Nach Injection von 30 %-iger Ammoniumnitratlösung erschien zuerst eine kurz dauernde Pulsbeschleunigung und Druckerniedrigung, worauf Pulsverlangsamung und Drucksteigerung folgte. Nach Injection von Atropin und dem Nitrate trat keine Pulsverlangsamung ein, das Verhalten des Blutdruckes, war ungefähr dasselbe, wie ohne Atropinisirung.

Sectionsbefund wie früher.

Was die Grösse der Dosen betrifft, so wurden zu den ersten Injectionen stets 2 c.c. 20 %-iger Ammoniumchloridlösung verwendet, was 0,4 gr. festen Materie entspricht. Die darauffolgenden Dosen waren stets grösser.

Aus den eben angeführten sowie aus den weiter folgenden Versuchen erhellt, dass die Einwirkung von Ammoniumsalzen auf den Blutdruck sehr complicirt ist, denn die Ammoniumsalze rufen eine ganze Reihe von Veränderungen hervor. Diese complicirte Wirkung ist um so merkwürdiger, als sie durch einen Stoff von sehr einfacher chemischer Constitution hervorgerufen wird. Es ist gewiss bemerkenswert, das eine anorganische

Materie von sehr einfacher Zusammensetzung eine ganze Reihe von Veränderungen bewirkt, wie Blutdruckerniedrigung, Pulsbeschleunigung, Drucksteigerung und Pulsverlangsamung begleitet von hohen Wellen. Diese Wirkung ist von ziemlich kurzer Dauer : etwa nach einer Viertelstunde kompensiren sich alle Veränderungen. Die Injectionen können wiederholt werden, in unseren Versuchen wurden dieselben höchstens fünfmal wiederholt.

Das Druckmaximum, welches durch die Injectionen erreicht worden ist, schwankte zwischen 106 bis 280 mm. Hg., percentuell zwischen 6—89 %.

Die Druckminima bewegten sich dagegen zwischen 90 bis 216 mm. Hg., percentuell zwischen 14—33 %.

Die an dem absteigenden Curvenschenkel beobachtete Pulsbeschleunigung variirte zwischen 3 bis 64 %, einmal hat sie sich überhaupt nicht gezeigt, gewöhnlich war sie unbedeutend, 6 mal schwankte sie zwischen 18—64 %.

Die Pulsverlangsamung zur Zeit des höher gewordenen Blutdruckes schwankte zwischen 7 bis 50 %; dabei wurden hohe Wellen beobachtet. Einmal blieb die Pulsverlangsamung aus, nach wiederholten Injectionen wurde sie geringer.

Ein Überblick dieser sowie der in der Folge zu erwähnenden Versuche lehrt somit, dass die Ammoniumsalze und zwar das Chlorid, Sulfat und Nitrat (in Dosen von 0,4 gr. bis 1 gr. beim Chlorid, 0,5 bis 1,3 gr. beim Sulfat, 0,6 bis 1,5 gr. beim Nitrat) intravenös injicirt zuerst eine etwa 10 Secunden dauernde Blutdruckerniedrigung mit Pulsbeschleunigung hervorrufen, worauf eine länger dauernde Blutdrucksteigerung eintritt, zu welcher sich Pulsverlangsamung hinzugesellt.

Werden grössere, tödliche Dosen injicirt, dann treten folgende Veränderungen ein :

Versuch VI.

Kleiner Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene.

Vor der Injection : Anzahl der Pulse 22, Blutdruck 110 mm.

Injection von 15 c.c. 20 %-iger Ammoniumchloridlösung.

Der Blutdruck fällt rasch bis zur Abscisse und die Herzpulse nehmen an Zahl ab. Als der Blutdruck sich der Abscisse zu nähern begann, wurden die Pulse schwach, bis das Herz das Quecksilber nicht mehr zu bewegen vermochte und durch Palpation der Herzgegend kein Puls zu constatiren war. Bei der gleich darauf ausgeführten Section war das Herz dilatirt und führte ganz schwache, unregelmässige Contractionen aus.

Dieselbe Wirkung äussern die tödtlichen Gaben auch dann, wenn die

Vagi durchgeschnitten, das Halsmark durchtrennt oder das ganze Rückenmark entfernt worden ist. Ich halte es nicht für nothwendig, diese Erfahrungen mit Protocollen zu belegen.

Auch nach wiederholten Injectionen schwacher Dosen zeigen sich die eben erwähnten mortalen Curven, insbesondere tritt oft jene Pulsverlangsamung während des Druckabfalles auf, ohne dass das Thier zu Grunde gehen müsste; erst die nächstfolgende Injection wirkt dann tödtend. Aus diesem Umstande ist zu ersehen, dass bei Beurtheilung der Wirkung der Ammoniumsalze auf den Blutkreislauf hauptsächlich die ersten Injectionen in Betracht kommen können.

Der weitere Zweck meiner Versuche war die Beantwortung der Frage, wodurch die bei erhöhtem Blutdrucke auftretende und von hohen Wellen begleitete Pulsretardation bewirkt wird.

Versuch VII.

Erwachsener Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Durchtrennung der Vagi. Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulzfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruckveränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	17		28		
Injection von 2 c.c. Chlorid	32	Beschleunigung um 88 %	158	Steigerung um 464 %	
Vor der Injection.	18		64		
Injection von 2 c.c. Chlorid	27	Beschleunigung um 50 %	274	Steigerung um 328 %	
Vor der Injection.	21		150		
Injection von 4 c.c. Chlorid	32	Beschleunigung um 52 %	330	Steigerung um 120 %	
					Nach Injection von weiteren 10 c.c. Chlorid ging der Hund zu Grunde.

Nach Durchtrennung der Vagi hatte jede Injection von Ammoniumchlorid bedeutende Pulsbeschleunigung sowie Drucksteigerung zur Folge; die Verlangsamung des Pulses blieb aus. Auch die Depression des Blutdruckes trat nicht ein.

Bei der Section wurden Leber, Gedärme, Nieren, Lungen beträchtlicher, die Milz weniger hyperämisch vorgefunden.

Versuch VIII.

Hund von 5700 gr. Gewicht. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Durchtrennung der Vagi. Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruck-veränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	27		132		
Injection von 2 c.c. Chlorid	28	Beschleunigung um 4 %	110	Erniedrigung um 17 %	Die Druckerniedrigung dauerte etwa 10 Secunden.
	29	Beschleunigung um 7 %	232	Steigerung um 76 %	
Vor der Injection.	23		132		
Injection von 2 c.c. Chlorid	26	Beschleunigung um 13 %	124	Erniedrigung um 6 %	Die Druckerniedrigung dauerte etwa 10 Secunden.
	29	Beschleunigung um 26 %	204	Steigerung um 54 %	
					Nach weiteren Injectionen von 2, dann 4 c.c. Chlorid zeigte sich keine charakteristische Veränderung, nach Injection von weiteren 6 c.c. ging der Hund zu Grunde.

In diesem Versuche trat nach Durchtrennung der Vagi und nach jeder Injection von Ammoniumchlorid eine Pulsbeschleunigung und Druckerniedrigung auf; die Pulsbeschleunigung war anhaltend, während der Blutdruck sich nach 10 Secunden steigerte, die Pulsverlangsamung erschien auch diesesmal nicht.

Versuch IX.

Hund von 6800 gr. Gewicht. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Durchtrennung der Vagi. Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulzfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruck-veränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	24		80		
Injection von 2 c.c. Chlorid	23	Verlangsamung um 4 %	106	Steigerung um 25 %	
Vor der Injection.	23		106		
Injection von 4 c.c. Chlorid	19	Verlangsamung um 17 %	80	Erniedrigung um 19 %	Druckerniedrigung und Pulsverlangsamung dauerte etwa 10 Secunden.
	24	Beschleunigung um 4 %	194	Steigerung um 83 %	
Vor der Injection.	22		156		
Injection von 5 c.c. Chlorid	31	Beschleunigung um 29 %	280	Steigerung um 79 %	
Vor der Injection.					
Injection von 5 c.c. Chlorid	Puls unzählbar wegen Undeutlichkeit.			mässige Steigerung	
					Nach weiterer Injection von 10 c.c. verendete das Thier.

Nach der ersten Injection von Ammoniumchlorid blieb die Depression aus und es erschien Pulsverlangsamung und Drucksteigerung, nach der zweiten trat eine kurz dauernde Pulsverlangsamung und Druckerniedrigung ein, welche einer Pulsbeschleunigung und Drucksteigerung Platz machte. Die dritte Injection hatte Pulsbeschleunigung und Drucksteigerung ohne vorausgegangene Depression zur Folge.

Sectionsbefund wie früher.

Versuch X.

Hund von 5750 gr. Gewicht. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden (Vagi intact). Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruck-veränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	25		128		
Injection von 2 c.c. Chlorid		keine Veränderung		keine Veränderung	Die Injection misslang.
Vor der Injection.	26		138		
Injection von 2 c.c. Chlorid	30	Beschleunigung um 15 %	90	Erniedrigung um 35 %	Druckerniedrigung und Pulsbeschleunigung dauerte etwa 12 Secunden.
	21 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 19 %	224	Steigerung um 61 %	
Vor der Injection.	29		128		
Injection von 4 c.c. Chlorid	30	Beschleunigung um 3 %	104	Erniedrigung um 18 %	Druckerniedrigung und Pulsbeschleunigung dauerte etwa 12 Secunden.
	23 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 20 %	214	Steigerung um 67 %	
Vor der Injection.	21		160		
Injection von 4 c.c. Chlorid	30	Beschleunigung um 43 %	106	Erniedrigung um 33 %	Druckerniedrigung und Pulsbeschleunigung dauerte etwa 12 Secunden; der Hund wurde von Krämpfen ergriffen.
	18 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 14 %	226	Steigerung um 41 %	
Vor der Durchtrennung	7		176		
Durchtrennung der Vagi	Puls unzählbar		206		
Vor der Injection.	32		190		
Injection von 4 c.c. Chlorid	30	Verlangsamung um 6 %	166	Erniedrigung um 12 %	Druckerniedrigung und Pulsverlangsamung dauerte etwa 10 Minuten.
	36	Beschleunigung um 12 %	260	Steigerung um 36 %	
Vor der Injection.	31		228		
Injection von 5 c.c. Chlorid	30	Verlangsamung um 3 %	206	Erniedrigung um 9 %	Der Hund starb nach einer weiteren Injection.

Vor der Durchtrennung der Vagi trat in diesem Versuche nach jeder Injection zuerst eine rasch vorübergehende Pulsbeschleunigung und Druckerniedrigung ein, darauf folgte eine Steigerung des Blutdruckes und Verlangsamung des Pulses. Nach Durchtrennung der Vagi blieb die Verlangsamung der Pulse in der Phase des hohen Blutdruckes aus. Während der Depression war keine Acceleration der Pulse wahrzunehmen. Nach der vorletzten Injection treten schon prämortale Erscheinungen auf, langewährende Depression mit Pulsretardation.

Bei der Section war die Leber enorm geschwollen, beim Durchschneiden derselben strömt Blut heraus; einen ähnlichen Befund wiesen auch die Lungen auf.

Aus den eben angeführten Versuchen (VII—X) geht hervor, dass nach Durchtrennung der Vagi die Pulsverlangsamung mit hohen Pulswellen, welche den hohen Blutdruck begleitet, nicht eingetreten ist. Es ist demnach zweifellos, dass jene Pulsretardation durch Reizung der Centra des Herzvagus hervorgerufen wird.

Auch in den später anzufürenden Versuchen, bei denen das verlängerte Mark durchgeschnitten und somit zugleich der Vagus zerstört wurde, trat die Pulsverlangsamung — eine Injection ausgenommen — nicht ein und in diesem Falle waren die Pulswellen sehr klein.

Dass die Pulsverlangsamung durch Wirkung des Herzvagus hervorgerufen wird, dafür sprechen nicht nur die Versuche, in welchen die Vagi durchgeschnitten waren, sondern auch der Versuch V, in welchem nach der Atropinisirung ebenfalls keine Pulsverlangsamung erschienen ist.

Für die prämortale Pulsverlangsamung, welche während des Sinkens des Blutdruckes erscheint, gilt das Gesagte selbstverständlich nicht.

Die Blutdrucksteigerung erreichte die maximalen Höhen von 106—330 mm. Hg., was leicht begreiflich ist, wenn man erwägt, dass der gereizte Vagus den Blutdruck erniedrigt, hier aber nicht mehr wirken konnte.

Die Druckerniedrigung trat einigemal nicht ein und war, wenn sie eingetreten ist, kleiner als bei den Thieren mit unversehrten Vagi.

In den nachfolgenden Versuchen sollte sichergestellt werden, ob die anderen durch Ammoniumsalze hervorgerufenen Veränderungen durch Einwirkung auf das centrale Nervensystem bedingt werden. Zu diesem Zwecke wurde das verlängerte Mark durchgeschnitten.

Versuch XI.

Erwachsener Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Durchtrennung des verlängerten Markes. Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruck-veränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	32		84		
Injection von 3 c.c. Chlorid	33	Beschleunigung um 3 %	70	Erniedrigung um 17 %	Druckerniedrigung dauerte etwa 20 Sekunden.
	37	Beschleunigung um 15 %	130	Steigerung um 55 %	
Vor der Injection.	34		130		
Injection von 3 c.c. Chlorid	33	Verlangsamung um 3 %	100	Erniedrigung um 23 %	Der Druck fiel allmälig zur Abscisse herab und das Thier verendete.

Nach Durchtrennung des verlängerten Markes hatte die Injection von Ammoniumchlorid eine kurz dauernde Erniedrigung des Druckes zur Folge, welcher sich aber bald wieder über den Ausgangspunkt erhob. Der Puls war während des Sinkens sowie des Steigens des Blutdruckes beschleunigt.

Das Thier ging schon nach der zweiten Injection, unter Pulsverlangsamung und Abfall des Druckes zu Grunde.

Versuch XII.

Hund von 5000 gr. Gewicht. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene. Verlängertes Mark intact.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruck-veränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	23		110		
Injection von 2 c.c. Chlorid. . . .	26	Beschleunigung um 13 %	80	Erniedrigung um 27 %	Druckerniedrigung und Pulsbeschleunigung dauerte 13 Secunden.
	16 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 30 %	126	Steigerung um 14 %	
Durchtrennung des verlängerten Markes.					
Vor der Injection.	25		136		
Injection von 3 c.c. Chlorid. . . .	26	Beschleunigung um 4 %	80	Erniedrigung um 41 %	Druckerniedrigung und Pulsbeschleunigung dauerte etwa 30 Secunden.
	32	Beschleunigung um 28 %	130	Steigerung um 4 %	Nach weiterer Injection von 4 c.c. starb das Thier.

Vor Durchtrennung des verlängerten Markes erschien nach Injection von Ammoniumchlorid eine kurz dauernde Pulsbeschleunigung und Druckerniedrigung, darauf

eine länger anhaltende Pulsverlangsamung und Drucksteigerung. Nach Durchtrennung des verlängerten Markes wurden dieselben Veränderungen mit Ausnahme des Ausbleibens der Pulsverlangsamung (und bei erhöhtem Blutdruck) beobachtet. Die Drucksteigerung war schwächer, die Pulsbeschleunigung und Druckerniedrigung grösser.

Bei der Section wurde eine mässige Hypäramie der inneren Organe, Anämie der Nieren und vollkommene Durchtrennung des Markes constatirt.

Versuch XIII.

Kleiner Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene. Kopfmark intact.

VERSUCH	Pulzfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruckveränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	30		14		
Injection v. 15 c.c. Chlorid	30	keine Veränderung	14	keine Veränderung	Diese Dosis war zu klein und darum wirkungslos.
Vor der Injection.	27	•	20		
Injection von 2 c.c. Chlorid	Puls- unzählbar sehr frequent			geringes Sinken, dann Ansteigen	
Durchtrennung des verlängerten Markes.					
Vor der Injection.	27		28		
Injection von 3 c.c. Chlorid	25	Verlangsamung um 7 %	36	Steigerung um 28 %	Nach Injection von weiteren 3 c.c. verendete das Thier.

Vor der Durchtrennung des verlängerten Markes trat nach Injection von Ammoniumchlorid eine Pulsbeschleunigung und ein ganz unbedeutendes Sinken der Blutdrucksteigerung ein. Nach Durchtrennung des verlängerten Markes hatte die Injection eine Pulsverlangsamung mit Blutdrucksteigerung zur Folge.

Bei der Section wurde eine geringe Hyperämie der inneren Organe, Anämie der Nieren und vollkommene Durchtrennung des Markes constatirt.

Versuch XIV.

Hund von 4400 gr. Gewicht. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene. Oblongata intact.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruck-veränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	27		118		
Injection von 2 c.c. Chlorid. . . .	29	Beschleunigung um 7 %	62	Erniedrigung um 47 %	Druckerniedrigung und Pulsbeschleunigung dauerte etwa 12 Secunden.
	21	Verlangsamung um 22 %	172	Steigerung um 45 %	
Durchtrennung des verlängerten Markes.					
Vor der Injection.	Puls unzählbar		102		
Injection von 2 c.c. Chlorid. . . .	sehr schnell			mässiges Sinken, dann Steigen	
Vor der Injection.	42		80		
Injection von 3 c.c. Chlorid. . . .	40	Verlangsamung um 5 %	40	Erniedrigung um 50 %	Druckerniedrigung und Pulsverlangsamung dauerte etwa 40 Secunden.
	39	Verlangsamung um 7 %	80		

Vor der Durchtrennung des verlängerten Markes traten nach der Injection die schon bekannten Erscheinungen ein. Nach der Zerstörung der Oblongata trat in Folge der dadurch verursachten Vaguslähmung eine enorme Pulsbeschleunigung ein, welche durch die darauffolgende Injection keine weitere Acceleration mehr erfahren hatte. Die Depression und die ihr folgende Erhöhung des Blutdruckes machte sich aber geltend. Die zweite Injection nach der Oblongatadurchtrennung bewirkte Druckabfall mit nachfolgender Drucksteigerung, die Pulsfrequenz wurde aber geringer.

Die Section zeigte, dass die Oblongata vollkommen durchtrennt war.

Aus den Versuchen XI—XIV geht somit hervor, dass auch nach Durchtrennung des verlängerten Markes die Injection von Ammoniumchlorid eine Druckerniedrigung mit Pulsbeschleunigung hervorruft, worauf eine länger anhaltende Drucksteigerung ohne Vaguspulse folgt.

Die Pulsbeschleunigung betrug bei Thieren mit intactem Marke 5 bis 64 %, einmal war der Puls enorm beschleunigt und einmal blieb die Beschleunigung aus. Nach Durchtrennung des verlängerten Markes schwankte aber die Pulsbeschleunigung zwischen 3 bis 28 %, einmal war die Pulsfrequenz schon vor der Injection des Ammoniumchlorid in Folge der Markdurchschneidung sehr gross und einmal blieb die Beschleunigung aus.

Es ist somit ersichtlich, dass nach der Oblongatazerstörung die Injectionen eine geringere Pulsbeschleunigung hervorrufen.

Auch nach der Oblongatadurchtrennnng bewirken die Injectionen, dass der Blutdruck, welcher der Depression folgt, sich über die Höhe,

welche derselbe vor der Depression hatte, erhebt, aber diese Erhebung ist nicht so beträchtlich und nicht so häufig, wie wenn das Halsmark intakt ist.

Daraus ist zu schliessen, dass die Ammoniumsalze auf die vasoconstrictorischen Centra einwirken. Die Blutdrucksteigerung nach Injection von Ammoniumsalzen ist hauptsächlich durch Einwirkung derselben auf die vasoconstrictorischen Centra des verlängerten Markes bedingt.

Hervorgehoben muss noch werden, dass Thiere mit zerstörter Oblongata wiederholten Injectionen leichter erliegen, als Thiere mit intaktem Halsmarke.

Zur Beantwortung der Frage nach der Einwirkung der Ammoniumsalze auch auf die peripheren vasomotorischen Apparate, wurde das verlängerte Mark durchschnitten und sodann mit dem übrigen Rückenmarke ausgebohrt. Bei Zerstörung des Rückenmarkes wurde die Methode von SPINA(1) benützt. Dieselbe beruht darauf, dass durch intraarterielle Injection einer warmen physiologischen Lösung dafür gesorgt wird, dass der Blutdruck nicht auf jenen niedrigen Stand absinkt, bei welchem der Kreislauf nicht mehr möglich ist. Diese Methode hat sich im hiesigen Institute bei Versuchen über Substanzen, welche durch ihre Einwirkung auf periphere vasoconstrictorische Apparate den Blutdruck erhöhen, schon wiederholt bewährt. Aus den nachfolgenden Versuchen wird hervorgehen, dass dieselbe auch zum Studium von Stoffen, welche den Blutdruck herabsetzen, geeignet ist.

Versuch XV.

Grosser Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymographen verbunden. Ausbohrung des ganzen Hals- und Rückenmarkes. Injection von 100 c.c. physiologischer Lösung. Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene.

(1) A. SPINA : *Eine Methode, an gehirn- und rückenmarklosen Thieren zu experimentieren.* PFLÜGER's Archiv, Bd. 76.

VERSUCH	Pulzfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruckveränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	22		32		
Injection von 2 c.c. Chlorid	22		24	Erniedrigung um 25 %	
	23	Beschleunigung um 4 %	30	Erniedrigung um 6 %	
Vor der Injection.	23		30		
Injection von 3 c.c. Chlorid	25	Beschleunigung um 8 %	16	Erniedrigung um 47 %	
	27	Beschleunigung um 17 %	38	Steigerung um 26 %	
Vor der Injection.	25		26		
Injection von 5 c.c. Chlorid	24	Verlangsamung um 4 %	20	Erniedrigung um 25 %	
	29	Beschleunigung um 16 %	26	Steigerung um 138 %	

Bei der Section wurden die inneren Organe hyperämisch vorgefunden.

Der Blutdruck steigerte sich nur einmal auf eine unbedeutende Maximalhöhe von 38 mm. Hg. und zweimal erschien überhaupt keine Steigerung. Der Einfluss der Ammoniumsalze auf periphere vasoconstrictorische Apparate kann somit als gering angesehen werden.

Um festzustellen, woher die während des Sinkens und im Beginne des Blutdruckanstieges eintretende Pulsbeschleunigung ihren Ausgang nimmt, wurden beiderseits die Ganglia stellata exstirpirt.

Es wurde schon mitgetheilt, dass nach Ausbohrung des ganzen Rückenmarkes der Puls durch die Injectionen, wenn auch im geringen Grade, beschleunigt wird. In diesen Versuchen waren die Accelerantescentra zerstört, aber die peripheren Vagusapparate intakt. Darum schien es mir nothwendig zu untersuchen, ob nicht die Pulsbeschleunigung, vielleicht jene stärkeren Accelerationen, centralen Ursprungs sind. Die Versuche lehrten, dass nach completer Zerstörung der Ganglia stellata im besten Falle nur eine unbedeutende Pulsbeschleunigung durch die Injectionen zu erzielen ist. Es folgt dies aus den nachstehenden Protokollen.

Versuch XVI.

Hund von 8300 gr. Gewicht. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Beiderseitige Extirpation der Ganglia stellata. Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruck-veränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	26		44		
Injection von 2 c.c. Chlorid	21	Verlangsamung um 10 %	28	Erniedrigung um 36 %	Die Druckerniedrigung dauerte etwa 12 Secunden.
	21		78	Steigerung um 77 %	Nach der weiteren Injection von 3 c.c. verendete das Thier

Nach beiderseitiger Extirpation der Ganglia stellata trat nach Injection von Ammoniumchlorid eine Pulsverlangsamung und ausserdem eine kurzdauernde Druckerniedrigung ein, darauf folgte aber eine beträchtliche Drucksteigerung. Eine Pulsbeschleunigung kam nicht zu Stande.

Bei der Section wurden Ansae Vieussenii zerschnitten, sonst beiderseits unbedeutende Reste von den Ganglia stellata vorgefunden.

Versuch XVII.

Hund von 1500 gr. Gewicht. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Exstirpation der Ganglia stellata. Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruck-veränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	22		62		
Injection von 3 c.c. Chlorid	25	Beschleunigung um 12 %	48	Erdiedrigung um 22 %	Die Druckerniedrigung und Pulsbeschleunigung dauerte etwa 12 Sec.
	10 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 48 %	188	Steigerung um 203 %	
Vor der Injection.	27		148		
	22	Verlangsamung um 18 %	62	Erniedrigung um 58 %	Die Druckerniedrigung dauerte etwa 20 Secunden; der Hund urinirte stark.
	11 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 59 %	154	Steigerung um 4 %	
Vor der Injection.	24		168		
Injection von 3 c.c. Chlorid	23	Verlangsamung um 4 %	86	Erniedrigung um 48 %	Die Druckerniedrigung dauerte etwa 20 Sec.; Krämpfe.
	7 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 71 %	240	Steigerung um 42 %	
Vor der Injection.	13		146		
Injection von 5 c.c. Chlorid	7 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 46 %	90	Erniedrigung um 38 %	Die Druckerniedrigung dauerte lange.
	14	Beschleunigung um 7 %	170	Steigerung um 16 %	Nach Injection von weiteren 5 c.c. starb das Thier.

Nach der beiderseitigen Exstirpation der Ganglia stellata hatte jede Injection eine Pulsverlangsamung zur Folge, der Blutdruck sank zuerst vorübergehend, und stieg wieder an. Nur zweimal ist eine kleinere Pulsbeschleunigung erschienen.

Bei der Section wurde vollkommene Exstirpation beider Ganglia stellata und Hyperämie der Bauchorgane constatirt.

Wie aus diesen Versuchen (XVI—XVII) ersichlich, trat nach beiderseitiger Exstirpation der Ganglia stellata und nach Injection von Ammoniumchlorid nahezu keine Pulsbeschleunigung ein, woraus geschlossen werden kann, dass die Ammoniumsalze auf den Nervus accelerans einwirken. Er ist aber nicht anzunehmen, dass die Pulsbeschleunigung nur durch Reizung der Nervi accelerantes hervorgerufen wird, denn die Beschleunigung ist doch zweimal zum Vorschein gekommen. Ausserdem ist beobachtet worden, dass die Beschleunigung auch nach Durchschneidung der Med. oblongata oder nach Ausbohrung des ganzen Rückenmarkes und nach Atropinisirung eintreten kann. Man kann somit nur behaupten, dass jene intensiveren Pulsbechleunigungen unter Mitwirkung der Nervi accelerantes hervorgerufen werden Die Acceleration des Pulses ist aber ausserdem als eine Folge irgend einer peripheren Einwirkung auf das Herz anzusehen. Ob hier vielleicht eine Einwirkung auf einen peripheren Apparat der Nervi accelerantes in Frage kommt, kann nicht behauptet werden, denn die Existenz eines solchen Apparates ist bisher nicht nachgewiesen. Es liegt somit die Annahme näher, dass die Pulsbeschleunigung durch direkte Einwirkung auf den Herzmuskel oder die intracardialen Centra bedingt wird. Auf diese Supposition werde ich noch zurückkommen.

Versuch XVIII.

Hund von 5700 gr. Gewicht. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Unter die Brustaorta wurde ein Schnur eingeführt. Durchtrennung der Vagi. Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung.

VERSUCH	Pulzfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruck-veränderung in %	ANMERKUNG
Compression der Aorta					
Vor der Injection.	29		140		Diese Druckhöhe blieb eine längere Zeit hindurch constant.
Injection von 2 c.c. Chlorid	31	Beschleunigung um 7 %	124	Erniedrigung um 11 %	Die Druckerniedrigung dauerte etwa 12 Secunden.
	35	Beschleunigung um 21 %	180	Steigerung um 28 %	
					Hierauf würde die Compression aufgehoben.

Nach Unterbindung der Aorta hatte die Injection von Ammoniumchlorid eine Erniedrigung, dann eine Steigerung des Blutdruckes zur Folge; die Pulsretardation trat nicht ein, weil die Vagi durchgeschnitten waren. Die Depression wird somit durch die Aortaligatur nicht verhindert.

Der Blutdruck nach der Depression ist höher als vor derselben.

Die Ammoniumsalze bewirken somit auch nach Ligatur der Brustaorta den Abfall des Blutdruckes. Aus dieser Beobachtung könnte geschlossen werden, dass eine Dilatation der Gefässe für die Bauchorgane nicht die Ursache der Druckerniedrigung abgeben kann. Die Methode, die Brustaorta zu compromiren, um das Splanchnicusgebiet auszuschalten, wurde schon von HEIDENHAIN und GRÜTZNER (1) angewendet.

Aber gegen die Annahme, dass durch diese Methode das Splanchnicusgebiet vollständig aus dem Kreislaufe ausgeschaltet wird, kann ein Einwand erhoben werden. Dr VELICH führt im hiesigen Institute Versuche aus über die Leistungsfähigkeit von Gefässanostomosen zwischen dem Splanchnicusgebiete und dem der Wirbelsäule und ihrem Inhalte angehörenden Gefässsystem. Die Versuche, welche demnächst publicirt werden, legen eine ausgiebige Communication zwischen den beiden Körpergebieten dar. Ich habe diesem Einwande entsprechend, die Untersuchungsmethode geändert, wenngleich die Wahrscheinlichkeit, dass die Blutdruckserniedrigung nach der Injection durch jene Anostomosen vermittelt werden sollte, eine sehr geringe ist.

Die Ursache der Blutdrucksenkung konnte aber auch noch in einer Dilatation der Blutgefässe der oberen Körperhälfte beruhen. Es wurde darum der Blutausfluss aus der Vena jugularis nach Unterbindung der Aorta und nach Injection der Ammoniumsalze beobachtet. Der Ausfluss war im Stadium der Druckerniedrigung derselbe wie vorher.

Ferner wurde der Ausfluss des venösen Blutes aus der Vena renalis während der Blutdrucksenkung beobachtet. Hier das Protocoll :

Versuch XIX.

Hund von 1200 gr. Gewicht. Injection von 3 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Durchtrennung der Vagi. In die Renalvene eine Canule zum Zählen der Bluttropfen eingeführt. Das aus der Vene tropfende Blut wies eine respiratorische mässige Ausflussbeschleunigung auf.

Nach Injection von 5 c.c. 20 %-iger Ammoniumchloridlösung wurde eine Erniedrigung, sodann eine Steigerung des Blutdruckes beobachtet. Im Laufe des Druckabfalls zeigte sich keine Beschleunigung des Blutausflusses aus der Canüle.

Es ist also die Blutdruckerniedrigung durch Dilatation von Gefässen der Bauchorgane nicht bedingt.

(1) PFLÜGER's Archiv, 16, 1877.

Es wurde bis jetzt beobachtet, dass die Blutdruckerniedrigung nach Durchtrennung des verlängerten Markes, nach Zerstörung des ganzen Rückenmarkes sowie nach Unterbindung der Brustaorta eintritt, es wurde ferner constatirt, dass aus den Bauch- und Halsvenen im Stadium des Drucksinkens keine grössere Blutmenge ausfliesst, dass also die Bauchgefässe und die Gefässe des Kopfes und Halses jenes Sinken des Blutdruckes nicht verursachen. Es bleibt demnach keine andere Erklärung übrig als, *dass es sich bei der Druckdepression um die Einwirkung auf den Herzmuskel oder auf die intracardialen Centra, also auf das Herz selbst handelt, welches in seiner Thätigkeit nachlassend jenes Sinken des Blutdruckes hervorruft.*

Um diesen Satz noch bestimmter erweisen zu können, wurden noch einige Versuche ausgeführt, in welchen das Gebiet des Splanchnicus ganz ausgeschaltet wurde. Ich habe schon früher mitgetheilt, dass die Unterbindung der Brustaorta die Depression des Blutdruckes nicht verhindert, habe aber zugleich bemerkt, dass der Druckabfall dennoch durch Erweiterung der Bauchgefässe vermittelt sein könnte, weil möglicherweise noch Anastomosen zwischen den Gefässen der oberen Körpertheile und denen der Bauchorgane existiren könnten. Wenn gleich die Annahme, dass sich die Bauchgefässe unter den angeführten Versuchsbedingungen erweitern könnten, kaum zu Recht bestehen dürfte, so habe ich doch der Sicherheit wegen jene Supposition in Rechnung gezogen und nach der Methode SPINA's weiter experimentirt. Bei dieser Methode handelt es sich darum die Einwirkung der Bauchgefässe gänzlich zu eliminiren.

In einer Reihe von Experimenten wurden alle Bauchorgane nach vollzogener Laparotomie fest unterbunden, sodass sie aus dem Kreislaufe ausgeschaltet waren. Die Operation wurde bei möglichst geringem Blutverluste ausgeführt. Nachdem die Bauchwand in ihrer ganzen Länge in der Mittellinie durchtrennt worden war, wurden die Flanken zwischen zwei Nähten durchschnitten, hierauf die Leber sammt der Cava ascendens und dem Oesophagus unmittelbar unter dem Diaphragma und hierauf die in die Leber eintretenden Gefässe und Ductus ligirt. Hierauf wurde der Magen, der Darm, die Milz und das Pankreas in einem Tempo en masse, dann jede der Nieren für sich und darauf die Beckenorgane abermals en masse fest umschnürt. Der Blutdruck ist bei solchen Thieren schon wegen der Ligatur der Cava und der anderen Eingriffe wegen ein niedriger und die Herzarbeit eine schwache. Injicirt man aber, sobald der Blutdruck während der Operation etwa auf 60 mm. Hg. gesunken ist, intraarteriel etwa 230 c.c. einer warmen physiologischen Kochsalzlösung, so wird der Blutdruck höher und die Herzaction eine stärkere. Die letztere Injection

wurde durch die Arterie ausgeführt, mittelst welcher der Blutdruck geschrieben wurde, nachdem ich dieselbe gegen das Manometer abgeschlossen hatte. Selbstverständlich muss das System mit der warmen Lösung zuvor gefüllt werden.

In einer anderen Reihe von Versuchen wurde einen Schritt weiter gegangen. Es wurde die Aorta, Cava und der Oesophagus unmittelbar, unter dem Diaphragma — zumeist in einem Tempo fest unterbunden, dann wie früher vorgegangen und die intraarterielle Injection ausgeführt. In diesen Versuchen war somit zum Unterschiede von den früheren die Bauchaorta unterbunden. Dass die Ligirung derselben correct ausgeführt worden ist, davon überzeugt man sich durch Eröffnung der Arteria cruralis. Für diesen Versuch sind kleinere Hunde besser geignet.

Da auch diese Versuche von Erfolg begleitet waren, wurde noch eine vollständige Eventration ausgeführt. Auchdies ist gelungen. Die Aorta, Cava und der Oesophagus und die übrigen Bauchorgane wurden wie früher en masse umschnürt. Hierauf wurde die Leber in einer Entfermung von etwa 1 c.c. von der Ligatur, damit diese nicht abgleiten könne, in ihrer ganzen Ausdehnung der Quere nach durchtrennt, hierauf das Thier ausgeweidet und der Bauch mit Badeschwämmen ausgefüllt. Es ist zweckmässig die Schwämme gegen die Wirbelsäule stark anzudrüken, um die Blutung aus den von der Wirbelsäule herkommenden, Gefässanastomosen zu verhindern. Es ist zweckmässig alle genannten Eingriffe unter Controle des Blutdruckes auszuführen, damit man einen starken Abfall des Blutdruckes durch die intraarterielle Injection verhindern kann.

Es ist nicht zu bezweifeln, dass durch die geschilderten Operationen die Kreislaufverhältnisse erhebliche Veränderungen erleiden müssen und dass möglicherweise auch das Blut in seiner chemischen Constitution durch die Ausschaltung der Bauchdrüsen nicht unverändert bleiben wird. Zum Studium manchen Details werden somit derlei Thiere kaum zu verwenden sein, auch ich vermisste bei diesen Experimenten das Auftreten jener Pulsänderungen, welche ich bei Thieren mit intactem Splanchnicusgebiete beobachtet habe. In Bezug auf das Eintreten und Verschwinden der Depression des Blutdruckes aber hat sich, wie ich gleich zeigen werde, die geschilderte Methode bewährt.

Wurden den Thieren die Ammoniumsalze intravenös injicirt, so trat in allen Fällen das Absinken des Blutdruckes ein. Es kommt somit die Depression weder durch die Einwirkung auf die bulbären oder spinalen Centra des Splanchnicus noch auf die peripheren vasomotorischen Apparate seines Gebietes zu Stande. Beobachtet man gleichzeitig den Ausfluss aus einer Jugularis zur Zeit der Depression, so findet man, dass derselbe sich

gleich bleibt oder schwächer wird. Die Depression kommt demnach auch nicht durch eine Erweiterung der Gefässe in der oberen Körperpartie zu Stande. Dieselbe ist demgemäss nur durch Einwirkung der Ammoniumsalze auf das Herz zu erklären.

Bei der Beobachtung des aus der Jugularis ausfliessenden Blutes muss aber einer Cautele genügt werden. Jene Jugularis, in welche das Ammoniumsalz injicirt wird, muss mit einer herzwärts gerichteten Canüle versehen und kopfwärts über der Canüle definitiv ligirt werden. Es darf nicht mittelst Einstiches injicirt werden, da durch die Anlegung einer Pincette nach der Injection sich das Blut stauen und dadurch einen vermehrten Ausfluss aus der anderen Jugularis bedingen würde. Am zweckmässigten ist es für die Injection die Vena axillaris zu verwenden und die Injection langsam auszuführen.

Diese Versuche ergaben aber noch ein anderes Resultat. Es wurde früher mitgetheilt (Versuch XVIII), dass nach Ligirung der Aorta thoracica die Ammoniumsalze den Blutdruck erniedrigen, dass dieser aber bald darauf sich erhebt und höher wird als er vor der Depression war.

Schon dieser Versuch weist mit grosser Wahrscheinlichkeit darauf hin, dass die Erhöhung des Blutdruckes nicht nur durch Reizung der vasoconstrictorischen Centra für die Gefässe der Bauchorgane bedingt sein kann, denn durch die Unterbindung der Brustaorta sind ja die Bauchorgane aus dem Kreislaufe so gut wie ausgeschaltet. Aber, da auch hier vielleicht Anastomosen mit den Bauchgefässen im Spiele sein könnten und diese durch Ausschaltung des Splanchnicusgebietes ausser Thätigkeit gesetzt werden, war es wichtig, das Verhalten des Blutdruckes nach der Eventration zu constatiren. Es zeigte sich nun, dass in vielen Fällen der Blutdruck nach dem Eintreten der Depression nicht mehr ansteigt. Aber ich habe auch Fälle beobachtet, in denen der Druck sich nicht nur wieder erhoben hat, sondern noch über die Höhe, die er vor der Depression hatte, angestiegen ist. Der Anstieg des Blutes nach der Depression ist somit auch durch Reizung von vasoconstrictorischen Centren für andere Körpergebiete als die Bauchorgane bedingt. Allerdings steht die Reizung der vasoconstrictorischen Centra für die Bauchorgane bei der Wirkung der Ammoniumsalze im Vordergrunde, denn der Effect der Reizung der anderen Centren tritt nicht regelmässig ein und ist nicht so beträchtlich, wie wenn das Splanchnicusgebiet intact ist.

Zur Darlegung des Gesagten führe ich hier zwei Versuchsprotokolle an.

Versuch XX.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Durchtrennung der Vagi, Eventration und Injection

von 225 c.c. warmer physiologischer Kochsalzlösung durch die rechte Carotis. Die angeschnittene Schenkelarterie blutet nicht.

VERSUCH	Pulzfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruck-veränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	24		152		
Injection von 2 c.c. einer 20 %-iger Lösung von Ammoniumchlorid in die Vena jugularis.	33	Beschleunigung um 37 %	86	Erniedrigung um 43 %	Der Blutdruck stieg nach der Depression nicht mehr an.

Die Depression ist nach der Eventration eingetreten, aber der gesunkene Blutdruck ist nicht mehr angestiegen.

Versuch XXI.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Unterbindung aller Bauchorgane, Vena cava ascendens ist in die Ligatur einbezogen, Aorta aber frei. Injection von 225 c.c. warmer physiologischer Lösung durch die rechte Carotis.

VERSUCH	Pulzfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruck-veränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	13 (hohe Wellen)		150		
Injection von 2 c.c. 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die V. jugularis.	19	Beschleunigung um 45 %	130	Erniedrigung um 13 %	
	20	Beschleunigung um 54 %	156	Anstieg um 4 %	
Vor der Injection.	17		106		
Injection von 2 c.c. 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die V. jugularis.	5 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 70 %	70	Erniedrigung um 30 %	
	13 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 23 %	160	Anstieg um 60 %	
Durchtrennung der Vagi.					
Vor der Injection.	17 (kleine Wellen)		130		
	21	Beschleunigung um 23 %	92	Erniedrigung um 21 %	Der Druck stieg nicht mehr an.

Auch in diesem Versuche waren die Bauchorgane aus dem Kreislaufe ausgeschaltet. Die Depression trat ein und der Blutdruck wies nach derselben eine grössere Höhe auf, als vor derselben. Die früher geschilderte Beeinflussung des Pulses tritt in diesen Versuchen nicht mehr mit jener Regelmässigkeit auf, wie bei intacten Thieren.

Ist die Erfahrung, dass die Ammoniumsalze den Stillstand des Kreislaufes durch direkte Schädigung des Herzens herbeiführen, correct, dann ist zu erwarten, dass bei nicht curarisirten Thieren das Herz früher seine Arbeit einstellen wird, als die Muskulatur des Stammes oder die des Respirationsapparates. Das Erwartete ist auch, wie die nachfolgenden Versuche lehren, eingetreten.

Versuch XXII.

Meerschweinchen, Tracheotomie, künstliche Lungenventilation, Eröffnung des Brustkorbes und Injection von 0,1 gr. Ammoniumchlorid in die Jugularvene. Da diese Dosis keine Veränderung hervorrief, wurden weitere 0,2 gr. Ammoniumchlorid injicirt. Bald nach der Injection schlägt das Herz langsamer, das Pericardium reisst ein und das Herz bleibt in der Diastole stehen.

Kurz vor dem Stillstande des Herzens erschienen allgemeine tetanische Krämpfe des Stammes, der Extremitäten und der Respirationsorgane, welche noch nach gänzlichem Verschwinden der Herzaction fortdauerten. Das Zerreisen des Pericards war vielleicht durch Krämpfe, welche das Herz herausdrängten, bedingt. Im Krampfanfalle trat Errection mit Samenejaculation auf.

Bei der Section wurde die Leber stark hyperämisch vorgefunden.

Versuch XXIII.

Bei einem leicht mit Aether narcotisirtem, dann tracheotomirten und künstlich ventilirten Meerschweinschen wurde der Brustkorb eröffnet, das Pericardium entfernt und das Herz mit einer 20 %-igen Ammoniumchloridlösung betropft.

Es trat blos eine Herzretardation ein, worauf die Krämpfe auftraten. Das Herz pulsirte weiter.

Nach Injection einer halben Spritze von Ammoniumchloridlösung in die linke Herzkammer blieb das Herz in der Diastole stehen.

Bei der Section wurde die Leber stark hyperämisch vorgefunden.

Die directe Application des Ammoniumsalzes hat somit das Herz — der langsam verlaufenden Resorption wegen — nicht wesentlich geschädigt, erst die Injection in das Herz selbst hatte den Herzstillstand zur Folge. Der letzte Eingriff ist zwar einer directen Application nicht vollständig gleichzusetzen, da ja ein grosser Theil der injicirten Substanz in den Kreislauf gelangt. Aber diese Methode gewährt den Vortheil der Bequemlichkeit gegenüber den intravenösen Injectionen, da die Venen bei den Meerschweinchen wegen ihrer Zartheit die Injectionen erschweren.

Versuch XXIV.

Meerschweinchen, leicht mit Aether narcotisirt und künstlich ventilirt. Eröffnung der Brusthöhle. Hierauf wird das Pericardium entfernt und in die linke Herzkammer 1 c.c. 20 %-iger Ammoniumchloridlösung injicirt.

Nach der Injection arbeitete das Herz langsamer und blieb dann stehen, zugleich zeigten sich Krämpfe der Muskeln und der Respirationsorgane, welche noch einige Secunden nach dem Stehenbleiben des Herzens dauerten. Später, als an dem Thiere keine Zeichen von Leben zu bemerken waren, machte das Herz noch einige schwache Zuckungen.

Bei der Section wurde Hyperämie der inneren Organe, namentlich der Leber constatirt.

Versuch XXV.

Einem tracheotomirten und ventilirten Meerschweinchen wurde der Brustkorb eröffnet, das Pericardium entfernt und in die linke Herzkammer 1 c.c. 20 %-iger Ammoniumchloridlösung injicirt.

Nach der Injection blieb das Herz stehen, während einige Secunden dauernde Krämpfe aufgetreten sind, welche den Herzstillstand überdauert haben.

Bei der Section wurden die inneren Organe, insbesondere die Leber, hyperämisch vorgefunden.

Dass der mechanische, mit der intracardialen Injection verbundene Insult nicht die geschilderte Störung herbeiführt, davon habe ich mich durch Controlversuche mit physiologischer Kochsalzlösung überzeugt.

Die Versuche am entblössten Herzen der nicht curarisirten Meerschweinchen stimmen also mit den kymographischen an curarisirten Hunden gewonnenen Erfahrungen überein (Versuch VI). Der Kreislauf kam nach der tödtlichen Dose zum Stillstande wie bei den Meerschweinchen. Das Herz machte zwar noch während der Section einige schwache Contractionen, aber es vermochte schon vorher die Quecksilbersäule des Manometers nicht zu bewegen.

Aus diesen Versuchen (XXI—XXV) ist somit evident, dass die Ammoniumsalze in den venösen Blutkreislauf oder in die linke Herzkammer injicirt, die Herzaction derart schädigen, dass das Herz in der Diastole stehen bleibt. Es kann also nicht bezweifelt werden, dass die Ammoniumsalze Herzgifte sind. Es ist aber auch constatirt worden, dass in der Zeit, in welcher der Kreislauf stille stand, das musculomotorische System und die Respirationsmuskeln noch am Leben waren, denn die Krämpfe dauerten noch nach dem Stehenbleiben des Herzens. Es liegt hier eine analoge Beobachtung vor, wie sie ROSENTHAL (1) in Bezug auf das Antiarin gemacht hat, welcher gleichfalls den Tod des Herzens vor dem Aufhören der Athmung hervorruft. Demnach Stellen Ammoniumsalze ein Herzgift im engsten Sinne des Wortes vor.

Oben ist bemerkt worden, dass die Ammoniumzalze in tödtlichen Dosen die Herzaction auch bei Thieren schädigen denen die Vagi und

---

(1) Archiv von REICHERT und DU BOIS, 1865.

Accelerantes durchgeschnitten und das ganze Rückenmark zerstört worden ist. Unter Bezugnahme auf diesen Erfahrungen kann es keinem Zweifel unterliegen, dass es sich auch in den eben angeführten Beobachtungen am entblössten Herzen um directe Einwirkung der Ammoniumsalze auf das Herz selbst handelt.

Die Wirkung der tödtenden Dosen ist somit mit Rücksicht auf die eben mitgetheilten Versuche sowie den Versuch VI so zu erklären, dass das Herz, in seiner Arbeit rasch erlahmt, seine Pulse bis zum Stillstande retardirt. Infolge dessen sinkt der Blutdruck bis zur Abscisse.

Ist die Dosis nicht tödtend, so wird das Herz schwächer beeinflusst und es tritt infolgedessen nur eine Druckerniedrigung und Pulsbeschleunigung auf. Man hat auch in diesen Fällen eine directe Einwirkung auf das Herz selbst vor sich, durch welche die Herzthätigkeit derart vermindert wird, dass der Blutdruck seine normale Höhe nicht behaupten kann. Die Beschleunigung des Pulses während und kurz nach der Depression ist aber eine complicirtere Erscheinung : Sie steht unter der Mitwirkung der Nervi accelerantes aber nur unter Mitwirkung derselben, denn die Beschleunigung zeigt sich allerdings im geringeren Grade auch nach Durchtrennung der Nervi accelerantes. Geht man aber von der Erfahrung aus, dass die Ammoniumsalze auf das Herz selbst einwirken, so ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass die Beschleunigung auch durch die directe Wirkung auf das Herz selbst bedingt sein kann, denn es gehört nicht zu den selteren Erscheinungen, dass das in seiner Thätigkeit beeinträchtigte Herz schneller, aber schwächer zu pulsiren anfängt. Ich weise nur auf die Wirkung von mechanischen Reizen auf das Herz hin, welche die Action desselben behindern, und den Blutdruck unter Acceleration des Pulses erniedrigen, weil die Systolen kleiner werden.

Auch die Versuche SVEHLA's über die Einwirkung des Thymussaftes leiten zu ähnlichen Erfahrungen. Das Herz wird durch den Thymussaft direct in seiner Thätigkeit geschädigt, der Blutdruck fällt und dabei beschleunigt das Herz seine Thätigkeit.

Nicht tödtliche Dosen wirken aber nur eine kurze Zeit. Die Salze zersetzen sich rasch, das Herz fängt an besser zu arbeiten, der Blutdruck steigt und erhebt sich bis über die Norm, wobei seltenere und hohe Blutwellen in Folge centraler Vagusreizung in Erscheinung treten.

Es wäre verlockend die Vagusreizung durch die Steigerung des Blutdruckes — wie es BIEDL und REINER (1) in Bezug auf die Wirkung

(1) PFLÜGER's archiv, Bd. 73.

des Nebennierensaftes auf den Vagus gethan haben — und durch die infolgedessen eintretende Gehirnhyperämie zu erklären.

Ich beobachtete aber die Pulsverlangsamung auch in den Fällen, in welchen die Blutdrucksteigerung verhältnissmässig unbedeutend war. Ich kann also derzeit diese Frage ohne nähere Untersuchung definitiv nicht entscheiden.

In welchem Maasse diese durch die Ammoniumsalze bedingten Veränderungen eintreten, hängt nicht nur von der Grösse der Dosen und der Thiere, sondern auch von den individuellen Eigenschaften der letzteren ab. Dieselben können bewirken, dass manchmal verhältnissmässig schon kleinere Dosen einen solchen Einfluss äussern, wie es sonst nur grosse Gaben thun. So kann, ein empfindlicheres Herz vorausgesetzt, eine kleine Dosis schon eine starke Depression des Blutdruckes bewirken, während bei einem anderen Thiere dieselbe nur schwach ausgeprägt erscheint, oder bei der ersten Injection überhaupt nicht eintritt und erst durch die folgende Gabe hervorgerufen wird.

Es kann aber auch die den Druckabfall begleitende Pulsbeschleunigung oder die Drucksteigerung oder die Pulsverlangsamung auf der Höhe des Blutdruckes zuweilen minder deutlich sein.

Noch eine Erscheinung verdient hier erwähnt zu werden. Das durch die tödtliche Dosis vergiftete Herz kann zu einer neuen Thätigkeit durch Anwendung der Methode von SPINA (1) gebracht werden. SPINA hat mitgetheilt, dass die intraarteriellen Injectionen von warmer physiologischer Kochsalzlösung im Stande sind, ein Herz, welches aus verschiedenen Gründen schwach arbeitet und somit den Blutdruck herabsetzt, zur kräftigeren Arbeit zu bringen, sodass der Puls und der Blutdruck stärker wird. Diese Erfahrung kann ich auch mit Rücksicht auf die Ammoniumsalze bestätigen. Wird in der Phase, in welcher das Herz das Quecksilbermanometer zu bewegen aufhört, jene Lösung in einer Menge von etwa 230—300 gr. injicirt, so fängt das Herz an mächtig zu pulsiren und der Blutdruck erhebt sich. Das Herz kann dann durch das Ammoniumsalz, jedoch in grösserer Dosis definitiv vergiftet werden.

Während sich der Blutdruck nach Injection von physiologischer Kochsalzlösung nach Zerstörung des ganzen Rückenmarkes nahezu sofort bis zu dem für die gegebenen Verhältnisse möglichen Maximum erhebt, sieht man hier den Blutdruck sich successive verstärken. Die letztere Erscheinung weist wohl darauf hin, dass die vasoconstrictorischen Centra

(1) L. c.

durch die tödtliche Gabe noch nicht gelähmt waren. Es kommt hier wahrscheinlich der Umstand in Betracht, dass das Herz und das Nervensystem durch die physiologische Lösung ausgewaschen, von der tödtlichen Menge der Ammoniumsalze theilweise befreit worden, so dass das Herz und das Gefässcentrensystem wieder in erneuerte Thätigkeit treten : Dass es sich hier um Verdünnung der Giftes im Blute handelt, geht auch daraus hervor, dass eine erneute Aufhebung des Blutkreislaufes grössere Dosen von Ammoniumsalzen erheischt.

Die am Gipfel des Krampfanfalles erscheinende Ejaculation ist ein Analogon der von Spina (1) bei Meerschweinchen nach Strychninvergiftung beobachteten Erscheinung.

Der weitere Zweck der vorliegenden Arbeit war das Studium des Einflusses der Ammoniumsalze auf das musculomotoriche System.

Versuch XXVI.

Einem Meerschweinchen wurde 1 c.c. 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene injicirt. Sofort erschien ein Opisthotonus, schnappende Respiration, Masseterenkrampf und Protusion der Bulbi.

Versuch XXVII.

Einem Meerschweinchen wurde intraperitoneal 1 c.c. 20 %-iger Ammoniumchloridlösung injicirt.

Nach 20 Minuten verfiel das Thier in einen somnolenten Zustand. Erst nach 35 Minuten erschienen Krämpfe und zwar zuerst im Gesichte, später allgemeine Krämpfe ; starke Dyspnoe und deutliche Kopfathmung. Während 50 Minuten athmete das Meerschweinchen 6 mal in der Minute. Die Sensibilität der hinteren Extremitäten war vollkommen verschwunden, die der vorderen erhalten.

Etwas später als nach einer Stunde trat auf der Höhe der Dyspnoe ein neuer Krampfanfall auf, in welchem das Thier verendete.

Versuch XXVIII.

Einem Meerschweinchen wurde 1 c.c. 30 %-iger Ammoniumnitratlösung intraperitoneal injicirt.

Anfangs verhielt sich das Thier ruhig, dann legte es sich auf den Bauch und blieb regungslos, apathisch wie in einer Narkose liegen. Reflexe waren erhalten, Athemzüge 64 in der Minute.

Nach einer Stunde wurde, da keine Krämpfe eingetreten waren, abermals eine ebenso grosse Dosis von Ammoniumnitrat injicirt. Bald darauf legte sich das Thier auf die Seite und ging von tetanischen Krämpfen ergriffen, zu Grunde.

Aus diesen drei Versuchen (XXVI—XXVIII) geht hervor, dass nach der intravenösen Injection sofort die Krämpfe erscheinen, während nach der

(1) Wiener mediz. Blätter, 1897, No 10—13.

intraperitorialen Injection, da die Resorption langsamer geschieht, das Thier in einen somnolenten Zustand verfällt, wie man ihn bei schwach narcotisirten Thieren findet und erst dann treten nach längerer Zeit Krämpfe auf.

Um zu erfahren, ob die Krämpfe ihren Ausgang vom Gehirn oder Rückenmark nehmen oder vielleicht peripheren Ursprungs sind, wurde in einer Versuchsreihe bei Hunden und Meerschweinchen das verlängerte Mark durchgeschnitten.

Versuch XXIX.

Einem tracheotomirten Meerschweinchen wurde das verlängerte Mark durchtrennt und in die Schenkelvene eine halbe Spritze 20 %-iger Ammoniumchloridlösung injicirt.

Die Krämpfe erschienen nur an der Kopfmusculatur, während die der übrigen Körpertheile vollkommen in Ruhe geblieben ist. Bei der Section wurde die Oblongata vollständig durchtrennt gefunden.

Versuch XXX.

Einem tracheotomirten Meerschweinchen wurde das verlängerte Mark durchschnitten und 0,5 c.c. 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene injicirt.

Das Meerschweinchen wurde rasch von Krämpfen ergriffen und bog sich derart, dass die vorderen Extremitäten die hinteren berührten, dann erfolgte eine Streckung des Körpers. Während der Krämpfe verendete es. Auch die hinteren Extremitäten waren von den Krämpfen ergriffen.

Bei der Section wurde constatirt, dass das verlängerte Mark vollkommen durchgetrennt war.

Da das Resultat dieses Versuches mit den vorhergehenden nicht im Einklange stand wurden die Versuche fortgesetzt.

Versuch XXXI.

Einem Meerschweinchen wurden das Brustmark in der Mitte des Rückens durchtrennt und in die Schenkelvene 1 c.c. 20 %-iger Ammoniumchloridlösung injicirt.

Nach der Injection zeigten sich an der vorderen Körperhälfte scharrende Bewegungen der vorderen Extremitäten, dann Krämpfe der sämmtlichen Musculatur, während die hintere Körperhälfte sich ruhig verhielt.

Bei der Section wurde Hyperämie der inneren Organe vorgefunden.

Versuch XXXII.

Einem Meerschweinchen wurde das Brustmark in der Höhe des 6. Brustwirbels durchgeschnitten und in die Schenkelvene 0.5 c.c. 20 %-iger Ammoniumchloridlösung injicirt.

Nach der Injection machen die vorderen Extremitäten scharrende Bewegungen und hierauf Krämpfe der ganzen Musculatur, die hintere Körperhälfte blieb dabei vollkommen in Ruhe.

Bei der Section wurden die inneren Organe, namentlich die Leber hyperämisch vorgefunden.

Versuch XXXIII.

Einem tracheotomirten Meerschweinchen wurde das Brustmark durchgeschnitten und 0,5 c.c. Ammoniumchlorid in die Schenkelvene injicirt.

Nach der Injection zeigt der Kopf schnappende Athmungsbewegungen und die vorderen Extremitäten eine schwache, kurz dauernde Vibration auf. Die hinteren Extremitäten und der Hinterkörper verharrten in Ruhe.

Versuch XXXIV.

Einem Meerschweinchen wurde das Rückenmark in der Höhe des 3. Brustwirbels durchgeschnitten und 1 c.c. 30 %-iger Ammoniumnitratlösung intraperitoneal injicirt.

Nach der Injection sass das Thier ruhig da, athmete 120 mal in der Minute, versuchte Zeitweise mit den vorderen Extremitäten zu kriechen. Eine Somnolenz wurde bei diesem Thiere nicht beobachtet (vielleicht in Folge der Schmerzen von der Rückenmarkswunde).

Nach einer Stunde wurde nochmals 1 c.c. Lösung und nach der darauffolgenden halben Stunde, nachdem keine weiteren Veränderungen eingetreten waren, von neuem 1 c.c. injicirt.

Bald darauf traten zuckende Kopfbewegungen, dyspnoetische Kopfathmung und nach 10 Minuten der Tod im Tetanus ein. Der Hinterkörper verhielt sich ruhig.

Aus diesen Versuchen (XXIX—XXXIV) ist ersichtlich, dass — ein Meerschweinchen (XXX) ausgenommen — nach Durchtrennung des verlängerten Markes die Krämpfe am Rumpfe nicht, wohl aber am Kopfe erschienen. Es müssen somit die durch Ammoniumsalze hervorgerufenen Krämpfe ihren Ausgang oberhalb des verlängerten Markes nehmen.

Wurde das Brustmark durchgeschnitten, so erschienen die Krämpfe nur an den vorderen Extremitäten, respective der vorderen Körperhälfte, was wiederum dafür spricht, dass die durch Ammoniumsalze hervorgerufenen Krämpfe nicht spinalen oder peripheren Ursprungs sind.

Es fragt sich nur, wie ist der Ausnahmefall XXX zu beurtheilen? Während alle anderen Versuche gegen den spinalen Ursprung der Krämpfe mit voller Deutlichkeit sprechen, hat das Versuchsthier trotz der Oblongatadurchtrennung deutliche Krämpfe des Hinterkörpers gezeigt. Ich hätte leicht über diesen Ausnahmefall hinweggehen können mit der Annahme, dass vielleicht eine Blutung unterhalb des Schnittes eingetreten ist und dadurch jene Krämpfe hervorgerufen hat. Es war aber noch eine andere Annahme gestattet, dass durch die Rückenmarksdurchtrennungen Shok eintritt und die Erregbarkeit der musculomotorischen Centren herabsetzt, so dass die Injection der Salze ohne Wirkung bleibt. Ich entschloss mich die Versuche an einem grösseren Versuchsthiere, dem Hunde, auszuführen. In der That zeigte es sich, dass der Shok bei diesen Versuchen eine grosse Rolle spielt.

Versuch XXXV.

Einem kleinen tracheotomirten Hunde, dessen Oblongata durchgeschnitten und dessen rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden war, wurden 5 c.c. 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene injicirt.

Nach der Injection trat eine rasche Depression des Blutdruckes und ein *sehr schwaches Zucken in den vorderen Extremitäten ein*, während die hintere Körperpartie in Ruhe blieb. Bei der Section wurde vollkommene Durchtrennung der Oblongata constatirt.

Versuch XXXVI.

Einem Hunde ist die Medulla oblongata durchgetrennt worden. Dann injicirte man zweimal je 5 c.c. 20 %-iger Chlorammoniumlösung in die Vena femoralis. Ausser Defaecation, *schwachen Schwanzkrämpfen* und einer schwachen fibrillären Vibration der Brustmuskel konnten man keine Krämpfe beobachten.

Die Section ergab eine vollständige Durchtrennung des verlängerten Markes.

Versuch XXXVII.

Einem Hunde von Gewicht 4700 gr. ist das Rückenmark in der Höhe der V. Brustwirbels durchgetrennt worden. Nach einer Injection von 8 c.c. 20 %-iger Ammoniumlösung in die Vena femoralis verfiel das Thier in heftige tetanische Krämpfe, *an welchen sich die Muskeln des Hintertheils betheiligten; die Krämpfe der hinteren Extremitäten waren jedoch schwächer als die der vorderen.*

Nachdem sich das Thier ein wenig erholt hatte, erhielt es eine zweite Injection von 8 c.c. derselben Lösung in die Vena femoralis. Das Thier verfiel wiederum in Krämpfe, welche von einem starken Trismus und einer grossen Myose begleitet waren. Auch in diesem Falle nahmen *die hinteren Extremitäten an den Krämpfen theil,* wohl aber in geringerem Grade. Das Thier verendete dann in einem tetanischen Anfalle.

Die Section ergab eine complete Durchtrennung des Brustmarkes.

Versuch XXXVIII.

Einem mit Morphium schwach narcotisirten Hunde ist das Rückenmark in der Höhe des IV. Brustwirbels durchgetrennt und der distale Theil der Brust und Lendenmarkes ausgebohrt worden. Nach einer Injection von 5 c.c. 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Vena femoralis, beobachtet man *nur schwaches Zittern der vorderen Extremitäten*. Eigentliche Krämpfe sind nicht zum Vorscheine gekommen. Der Hinterkörper verharrte in Ruhe.

Versuch XXXIX.

Einem mit Aether narcotisirten Hunde ist das Rückenmark in der Höhe des IV. Brustwirbels durchgetrennt und das distale Brust- und Lendenmark gründlich ausgebohrt worden.

Nachdem sich das Thier ein wenig von der Narcose erholte, wurde demselben 5 c.c. einer 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Vena femoralis injicirt.

Nach der Injection beobachtete man starke Krämpfe der vorderen Extremitäten mit einem Opisthotonus, der sich einigemal wiederholte. *Die hinteren Extremitäten blieben vollkommen ruhig.*

Aus den an Hunden ausgeführten Versuchen ist zu ersehen, dass die Muskelkrämpfe, welche an vollständig intacten Thieren sehr heftig auftreten, nach den Rückenmarksdurchschneidungen in Folge von Shok sich verringern. Es sind dies besonders die Krämpfe jener Körpertheile, welche unterhalb des Schnittes liegen. Regelmässig und in absoluter Ruhe verharren diese Körpertheile erst dann, wenn das unterhalb des Schnittes gelegene Rücken- und Lendenmark ausgebohrt wird. Die Krämpfe sind somit centralen und spinalen Ursprungs. Von diesem Standpunkte sind auch die an dem Meerschweinchen (XXX) beobachteten Krämpfe des Hinterkörpers zu beurtheilen. Eine Einwirkung der Ammoniumsalze auf die motorischen Endapparate findet nicht statt, da ja die Krämpfe nach Ausbohrung des Rückenmarkes in den betreffenden Körperpartien nicht in Erscheinung treten. Bei vollständig curarisirten Thieren treten die Krämpfe gleichfalls nicht auf.

Resumé.

Aus den in der vorliegenden Arbeit angeführten Versuchen geht hervor, dass die Ammoniumsalze einem unversehrten Meerschweinchen subcutan injicirt, anfangs einen somnolenten Zustand hervorrufen, welcher nach längerer Zeit in tetanische Krämpfe übergeht, wobei die Thiere verenden. Werden die Ammoniumsalze intravenös injicirt, so erscheinen die Krämpfe rasch und ohne vorausgegangenem Stadium der Somnolenz.

Die Krämpfe sind centralen und spinalen Ursprungs, werden durch den mit der Durchtrennung des Rückenmarkes verbundenen Shok stark beeinträchtigt und sistiren im Hinterkörper erst nach vollständiger Zerstörung der musculomotorischen Centren des Rückenmarkes.

Hinsichtlich des Kreislaufes bewirken die Ammoniumsalze zuerst eine rasch vorübergehende Blutdruckerniedrigung und gleichzeitig Pulsbeschleunigung und zwar durch die directe Wirkung auf das Herz und auf den Nervus accelerans; darauf folgt eine länger dauernde Drucksteigerung, welche später von centraler Reizung der Herzvagus begleitet wird.

Die Erhebung des Blutdruckes ist in erster Linie bedingt durch Reizung der vasoconstrictorischen Centren in der Oblongata, aber auch die spinalen Centra sind hierbei nicht unbetheiligt. Die Gebiete, in welchen die Gefässcontraction erfolgt, sind vorzugsweise das Splanchnicusgebiet, aber auch die Gefässe anderer Körperregionen nehmen an der Contraction Theil.

Grössere Dosen heben sehr rasch den Blutkreislauf auf, indem sie die

Herzthätigkeit oft bis zum vollständigen Stehenbleiben verlangsamen und abschwächen, wobei der Blutdruck bis zur Abscisse herabfällt.

Die hier mitgetheilten Versuche bestätigen somit die von LANGE beobachtete Depression des Blutdruckes und das darauf folgende Ansteigen desselben. In der Erklärung dieser Erscheinungen gehen wir aber auseinander, sowie auch in der Beobachtung betreffend die Frequenz des Pulses in den einzelnen Abschnitten der Blutdruckscurven.

Dem hochgeehrten Herrn Hofrath Professor Dr A. SPINA statte ich hier für die allseitige Unterstützung und Ermöglichung der vorliegenden Versuche meinen besten Dank ab.

Erklärung der Curven.

Fig. I. — Bei α wurde die intravenöse Injection beendigt. Sinken des Blutdruckes mit mässiger Acceleration des Pulses, hierauf Ansteigen des Blutdruckes über die Ausgangshöhe und Vaguscurven.

Fig. II. — Bei α die Injection beendigt. Abfall des Blutdruckes, dann Anstieg desselben über die Ausgangshöhe und Vaguswellen. Während des Absinkens des Blutdruckes prämortale Retardation der Herzpulse.

Auf den Abscissen sind Sekundenmarken eingetragen.

Fig. II.

Fig. I.

Aus dem kgl. Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a/M.

Zur Kenntnis des Tetanus des Frosches.

von

Dr J. MORGENROTH.

Courmont und Doyon (1) entdeckten im Jahre 1892, dass der Frosch, der bis dahin als refractär dem Tetanusgift gegenüber galt, unter gewissen Bedingungen Empfindlichkeit gegen dieses Toxin erlangt. Das entscheidende Moment bildet die Temperatur und zwar liegt, wie die beiden Autoren später exact feststellten, die Grenze bei 20°C. Während in einer Umgebung unterhalb 20° auch die grössten Dosen des Tetanustoxins wirkungslos bleiben, bricht bei einer Temperatur oberhalb 20° der meist tödliche Tetanus nach einer bestimmten Incubationszeit aus, die mit steigender Temperatur kürzer wird, jedoch durch Erhöhung der Giftdosis wenig zu beeinflussen sein soll. Ja, ein Frosch, der bei einer Temperatur unterhalb 20° mit dem Tetanustoxin injiciert und weiterhin bei dieser Temperatur gehalten worden ist, verhält sich, selbst nach mehreren Wochen einer höheren Temperatur, z. B. 30° ausgesetzt, genau so, als ob er eben erst injiciert worden wäre : der Tetanus kommt nach Ablauf der entsprechenden Incubationszeit zum Ausbruch.

Die folgenden Versuche sind nun in der Absicht angestellt, die Analyse der Toxinwirkung, wie sie durch Ehrlich's Arbeiten begonnen und von Dönitz und Madsen fortgeführt worden ist, durch Ausdehnung auf diesen besonders interessanten Fall zu ergänzen. Ich möchte die Resultate dieser Versuche, die schon vor längerer Zeit ausgefürt wurden und dann aus äusseren Gründen abgebrochen werden mussten, hier

(1) s. Courmont u. Doyon : *Le Tétanos*. Paris, 1899.

ausführlicher mitteilen, nachdem EHRLICH(1) bereits früher auf dieselben hingewiesen hat.

Die Grundzüge der « Seitenkettentheorie », welche die Basis dieser Untersuchung bildet, dürfen wohl als bekannt vorausgesetzt werden. Dieselben sind in neueren Lehrbüchern(2) ausreichend dargestellt und durch die experimentellen Daten, die in den Arbeiten EHRLICH's und anderer mitgeteilt sind, leicht zu vervollständigen. Nur auf die Vorstellungen EHRLICH's über die Natur der Toxine und ihrer Wirkung ist es unerlässlich, mit einigen Worten einzugehen.

Das *Toxinmolekül* wird durch zwei chemische Gruppen charakterisiert, die *haptophore* und die *toxophore* Gruppe. Die erste Bedingung sowohl der Giftwirkung wie der Antitoxinbildung beruht auf der Funktion der haptophoren Gruppe, welche vermöge einer specifischen chemischen Verwandtschaft mit bestimmten Seitenketten des Protoplasmamoleküls gewisser Zellen eine Bindung eingeht. Derartige bindende Gruppen des Protoplasmas werden allgemein als *Receptoren*(3) bezeichnet. Zur Erzeugung eines Antitoxins genügt allein die haptophore Gruppe des Toxins, indem durch die Besetzung des Receptors ein Regenerationsvorgang eingeleitet wird, der zu einer Überproduktion von Receptoren und zu einer Abstossung derselben aus dem Verband des Protoplasmamoleküls in den Kreislauf führt. Da wir nun gewisse Modificationen der Toxine kennen, die *Toxoide* EHRLICH's, welche die haptophore Gruppe besitzen und mit derselben in Receptoren und Antitoxin eingreifen, die jedoch *keine* Giftwirkung ausüben, so kann diese letztere durch die haptophore Gruppe allein nicht bedingt sein. Die Giftwirkung des Toxins muss vielmehr als das Attribut einer zweiten charakteristischen Gruppe, *der toxophoren Gruppe*, angesehen werden. Den beiden Gruppen entsprechend, kann man analytisch den Vorgang der Toxinwirkung in zwei Phasen zerlegen, die Bindung des Toxins an das Protoplasma — Wirkung der haptophoren Gruppe, und den Eintritt der Giftwirkung — Aktion der toxophoren Gruppe.

Aus dieser Betrachtung ergibt sich aber für unseren Fall, den Tetanus des Frosches, die einfache Frage : *Beruht die Unempfindlichkeit des Frosches gegen das Tetanustoxin bei niedriger Temperatur darauf, dass dasselbe in diesem Fall vom Centralnervensystem nicht gebunden wird oder darauf, dass zwar Bindung*

(1) EHRLICH : Deutsche medicin. Wochenschr., 1898, No 38.

(2) z. B. GÜNTHER : Bakteriologie, 1898; DIEUDONNÉ : Schutzimpfung und Serumtherapie, 1900.

(3) EHRLICH und MORGENROTH : Berliner klin. Wochenschr., 1900, No 21.

eintritt, die Wirkung der toxophoren Gruppe jedoch erst bei höherer Temperatur erfolgt?

Die Versuchsanordnung zur Beantwortung dieser Frage musste sich eng an die von DÖNITZ (1) zuerst eingeführte Methode, die Bindung des Tetanusgiftes im Kaninchenorganismus exact zu bestimmen, anschliessen.

DÖNITZ stellte zunächst die Dosis eines Tetanusheilserums fest, die, gleichzeitig mit einem hohen Multiplum der tödlichen Toxinmenge einem Kaninchen intravenös injiciert, dieses vor der Giftwirkung schützte. Diese Antitoxinmenge blieb wirkungslos, wenn zwischen der intravenösen Injektion des Toxins und des Antitoxins 4—8 Minuten vergingen. Es muss demnach schon 4 Minuten nach der intravenösen Injection des Toxins mindestens die einfache tödliche Dosis der Circulation entzogen und vom Centralnervensystem gebunden sein.

Diesem Versuch steht ergänzend und bestätigend, gleichsam als Negativ dem Positiv, der Versuch von DECROLY und RONSSE (2) aus dem Laboratorium von HEYMANS gegenüber. Diese Autoren zeigten durch Transfusion des Blutes von Kaninchen, denen eben die tödliche Dosis Tetanusgift intravenös injiciert war, dass dem Blute schon nach einer Minute das Toxin entzogen war.

Des weiteren brachte nun DÖNITZ den Beweis, dass das bereits gebundene Gift durch das Tetanusheilserum den Geweben wieder entrissen und neutralisiert werden kann. « Diese Sprengung der Giftverbindung gelingt um so schwieriger, je schwerer die Vergiftung ist und je längere Zeit bis zur Anwendung des Serums verstrich. » Die Incubationszeit beruht nach diesen Versuchen in ihrem grössten Theil auf der Eigenthümlichkeit der toxophoren Gruppe, erst geraume Zeit nach der Verankerung der haptophoren Gruppe cellulare Veränderungen hervorzurufen.

Zunächst seien einige Bemerkungen über die allgemeine Anordnung der Versuche am Frosch vorausgeschicht. Zu den Versuchen wurden durchweg ausgewachsene, kräftige Exemplare von Rana esculenta verwandt, die einzeln in geräumigen Gläsern mit Drahtdeckel gehalten wurden, deren Boden mit einer niedrigen Schicht Wasser bedeckt war. Die Temperatur von 8°C., bei der der Ausbruch des Tetanus mit Sicherheit unterblieb, wurde im Inneren eines grossen Eisschrankes erzielt. Die

(1) DÖNITZ : Deutsche medicin. Wochenschr., 1897, N° 27. — Analoge Versuche mit Diphterietoxin, DÖNITZ : Arch. internat. de Pharmacod., vol. V, fasc. 5 et 6.

(2) DECROLY et RONSSE : Arch. internat. de Pharmacodynamie, vol. VI.

Frösche hielten sich hier mit geringen Verlusten viele Wochen lang am Leben. Als tetanogene Temperatur diente die Temperatur von 32° eines geräumigen Brutschranks. Die Verlustziffer von Sommer- und Herbstfröschen war hier eine sehr geringe, während die Fortsetzung der Versuche mit den abgemagerten überwinterten Frühjahrsfröschen durch die hohe Sterblichkeit fast vereitelt wurde.

Zur Intoxication wurde ein trockenes Tetanusgift verwendet, von dem 0,000001 gr. bei einer Maus von ca 15 gr. sicher einen innerhalb 3—4 Tagen tödlichen Tetanus hervorriefen. Als Antitoxin wurde ein flüssiges, mit 0,5 °/₀ Phenol conservirtes fünffaches Tetanusheilserum verwandt.

Die Basis der Versuche bildete die Feststellung der einfach tödlichen Dosis des Giftes für den Frosch. Das Toxin wurde in den Rückenlymphsack injicirt, dann kam der Frosch sofort in den Brutschrank von 32° und wurde, wenn sich deutliche Symptome des Tetanus zeigten, in Zimmertemperatur gebracht, wo fast stets die Weiterentwicklung der Krankheit bis zum Tode stattfand. In der folgenden Tabelle bedeutet 0 das Ausbleiben jeder Erkrankung, die übrigen Zahlen geben den Tag des Tetanusausbruchs an.

0,00005	gr.	0.
0,000067	»	0. 0.
0,0001	»	7.
0,000134	»	0. 0. 0. 7.
0,00021	»	0. 8. 7. 6.
0,00031	»	10. 6. 6.
0,00062	»	0. 8. 8. 6. 6. 5.
0,00124	»	9. 6. 6. 5. 4.
0,0025	»	9.
0,005	»	3—2 1/2—2 Tage in allen, sehr zahlreichen, Controlversuchen.

Man sieht aus dieser Zusammenstellung, dass in der Region der tödlichen Minimaldosis die Empfindlichkeit der einzelnen Thiere recht schwankend ist, doch darf mit ziemlicher Sicherheit 0,00021 gr. als die tödliche Dosis angesehen werden. Die Empfindlichkeit des Frosches würde demnach etwa 200 mal geringer sein, als die der weisen Maus (1 gr. Gift = 15000000 + Ms = 75000 + Fr.). Für die folgenden Versuche ist übrigens eine peinlich genaue Grenzbestimmung ohne Belang, da sie sämmtlich mit 0,005 gr. (1,0 c.c. $^1/_2$ °/₀-ige Lösung) angestellt sind, eine Menge, die etwa das 25fache Multiplum der Dosis letalis darstellt und in sehr zahlreichen Versuchen stets zum tödlichen Tetanus in regelmässig

2—3 Tagen führt, während die Incubationszeit bei geringeren Giftmengen breiteren Schwankungen unterliegt.

Bemerkt sei noch, dass ein der Erwärmung vorausgehender längerer Aufenthalt der vergifteten Thiere im Eisschrank keine Verlängerung der Incubation bewirkt. Die Frösche verhalten sich so, als ob sie erst beim Einbringen in den Brutschrank injiciert worden wären. Diese Thatsache ist deshalb besonders bemerkenswerth, weil sie erkennen lässt, dass bei den angewandten hohen Giftdosen nur ein verschwindend kleiner Theil der Incubationszeit bei 32° auf Rechnung einer langsamen Resorption des Toxins aus dem Lymphsack gesetzt werden darf. Denn wäre dies der Fall, so müsste eine deutliche Verkürzung der Incubationszeit eintreten, wenn durch langen Aufenthalt bei 8° die Resorption des Giftes sicher schon beendet ist, bevor die Incubationszeit im eigentlichen Sinn beginnt.

Die angewandte Menge Gift von 0,005 gr. bedurfte zur vollkommenen Neutralisation in vitro (Lo) 0,00133 c.c. des 5fachen Tetanusheilserums, welches stets in den Versuchen zur Anwendung kam. Diese neutralisierende Dosis des Serums, die in zahlreichen Versuchen, an weisen Mäusen sowohl, wie an Fröschen festgestellt wurde, entsprach demselben Werth für beide Thierspecies.

Für die weitere Versuchsanordnung galten ganz analoge Betrachtungen, wie bei den Versuchen von Dönitz am Kaninchen. So lange die injicierte und resorbierte Giftmenge in der Blutbahn circulierte, musste sie durch die nachträglich injicierte einfache neutralisierende Dosis des Antitoxins unschädlich gemacht werden. Ein etwaiger, noch im Lymphsack vorhandener, unresorbierter Rest des Toxins würde daran nichts ändern, da er ja sofort von dem gleichfalls in den Lymphsack injicierten Antitoxin abgesättigt wurde.

Es musste sich also durch die Bestimmung der Antitoxinmenge, die zu einem gewissen Zeitpunkt noch vor der Erkrankung schützte, Aufschluss erhalten lassen über den Verbleib des Toxins.

Zunächst wurde ein derartiger Versuch an einer Anzahl von Fröschen angestellt, die nach der Injektion von 0,005 gr. des Toxins sofort in den Eisschrank von 8° gebracht worden waren. Vom dritten Tag an beginnend, wurde in bestimmten Intervallen stets eine Anzahl mit dem Antitoxin gleichfalls in den Rückenlymphsack injiciert. Nach der Injektion kam der Frosch, um hinreichend Zeit zur Resorption des Antitoxins zu geben, auf zwei weitere Tage in den Eisschrank zurück, nach deren Ablauf er in die tetanogene Temperatur von 32° gebracht und dauernd beobachtet wurde. Mit der Injection des Antitoxins wurde erst vom 3. Tag der Kälteperiode

an begonnen, um sicher zu sein, dass das gesammte in den Lymphsack injicierte Gift in die Blutbahn aufgenomen wäre.

Mit Serum injiciert	SERUMMENGE		
Tage nach der Vergiftung	0,0625	0,125	0,5
3		0	0(*)
4		0	00
5		5	0
6	2	5.2	0
8	3	3	0
11		3	
14	2		0
18	3	4	0

(*) Die Zahlen geben die Tage vom Einbringen in 32° bis zum manifesten Tetanus an. 0 bedeutet Ausbleiben aller tetanischen Symptome nach langdauernder Beobachtung.

Aus dieser Tabelle ist folgendes ersichtlich. Soweit die Versuche in der Kälte periode reichen, bis zum 18. Tag derselben, ist es möglich, den Frosch durch Injektion des Antitoxins vor der Erkrankung zu schützen. Jedoch vom 5. Tage nach der Toxininjektion an ist die hierzu erforderliche Dosis eine ausserordentlich hohe, nämlich das 375fache der Dosis neutralisans des Antitoxins. Das 47fache und 49fache Multiplum der neutralisierenden Antitoxinmenge hat keinen Einfluss auf den späteren Eintritt und Ablauf des Tetanus. Etwas günstiger liegen die Verhältnisse am 3. und 4. Tag, indem hier schon 0,125 (= 94 × Dosis neutralisans) genügt, den späteren Ausbruch des Tetanus zu verhüten.

Es zeigt sich also, dass auch bei 8°, einer Temperatur, bei welcher kein Frosch an Tetanus erkranken konnte, das Tetanustoxin nicht etwa als eine indifferente Substanz in der Blutbahn des Frosches circuliert, sondern dass das Centralnervensystem des Frosches mindestens einige Tage nach der Toxininjektion die tödliche Dosis auch in der Kälte bereits gebunden hat. Die Erhöhung der den Heileffekt noch bewirkenden Dosis nach dem vierten Tag ist wahrscheinlich auf ein Festerwerden der Giftbindung zurückzuführen, wie es DÖNITZ gleichfalls beim Kaninchen constatiert hat.

Für das Ausbleiben weitgehender reactiver Veränderungen des Protoplasma in der Kälte spricht auch das Verhalten der Thiere, die nach der Vergiftung längere Zeit im Eisschrank aufbewahrt wurden.

Ich konnte in vielfachen Versuchen die Angabe von COURMONT und DOYON bestätigen, dass derartige Frösche *nach 2—3 Monaten* auch in der Wärme nicht mehr an Tetanus erkranken, offenbar also ihren ganzen Toxinvorrath verloren haben. Es wird anscheinend der Organismus unter

dem Einfluss der ihm zukommenden giftzerstörenden und giftelimiierenden Fähigkeiten von dem eingeführten Toxin, ob es nun frei circuliert oder gebunden ist, in der langen Zeit vollständig befreit. Die naheliegende Ansicht, dass hierbei etwa eine Antitoxinbildung stattfindet, lässt sich leicht durch die nachträgliche Injektion einer tödlichen Toxindosis widerlegen. Die Thiere erliegen ebenso wie unbehandelte dem Tetanus. So hat auch METSCHNIKOW (1) nie eine Antitoxinbildung bei Behandlung von Amphibien mit Tetanustoxin beobachtet.

Die Deutung der geschilderten Vorgänge dahin, dass das Toxin trotz seiner Bindung an das Centralnervensystem in der Kälte keine toxische Wirkung ausübt, wurde durch eine weitere Versuchsanordnung noch eklatanter bestätigt, durch welche eine noch festere Bindung des Toxins an das Centralnervensystem erzielt wurde.

Wie schon bemerkt, beträgt die Incubationszeit für die angewandte Toxindosis, von Eintritt der hohen Temperatur von 32° an gerechnet, regelmässig 2—3 Tage. Nach den ersten 24 Stunden ist auch bei sorgfältigster Beobachtung nicht das geringste Symptom des Tetanus zu bemerken, selbst nicht irgendwelche Unsicherheit im Sprung. Bringt man nach Ablauf der 24 Stunden den Frosch in den Eisschrank zurück, so bleibt er dauernd gesund.

Dass aber bei solchen Fröschen, die in der Kälte beliebig lange vollkommen gesund bleiben, doch eine definitive und wesentliche Veränderung in ihrem Verhalten zum Toxin eingetreten ist, geht daraus hervor, dass es *unter keinen Umständen* gelingt, durch Anwendung von Antitoxin diese Thiere vor dem Ausbruch des Tetanus, wenn sie darnach wieder in die Wärme verzetzt werden, zu retten. Selbst die Anwendung des unverdünnten Serums, welches die Kältefrösche stets rettete, versagte hier vollkommen.

Diese dauernde Veränderung dokumentiert sich auch durch eine weitere Thatsache. Wird nämlich ein solcher Frosch, der nach 24stündigem Aufenthalt bei 32° wieder im Eisschrank gelebt hat, nach Tagen oder Wochen in 32° zurück versetzt, so erkrankt er an Tetanus *nach einer abgekürzten Incubationszeit von meist nur 24 Stunden*. Die Incubationsperiode ist also durch das Kälteintervall einfach unterbrochen worden und nimmt, wenn die alten Bedingungen wiederhergestellt sind, ihren Fortgang.

Es zeigt sich also hier, dass, trotzdem die Bindung des Toxins durch die vorübergehende Erwärmung plötzlich eine ausserordentlich feste

(1) Annales de l'Inst. Pasteur, Bd. XI., N° 11.

geworden ist, eine manifeste Wirkung der toxophoren Gruppe ausbleibt, wenn der Frosch rechtzeitig in niedere Temperatur gebracht wird.

Dass dieses Verhalten aber keine Eigenthümlichkeit allein des Frosches als Species ist, geht aus den Versuchen von BILLINGER (1) hervor; derselbe constatierte, dass Murmelthiere in der niedrigen Körpertemperatur des Winterschlafes nicht an Tetanus erkranken, dagegen beim Erwachen tetanisch werden. DÖNITZ konnte diese Versuche bestätigen. Ein ähnliches Verhalten konnte fernerhin MADSEN (2) bei dem haemolytisch wirkenden Tetanustoxin nachweisen. Er fand in dem Gemisch von Toxinen und Toxoiden, welches als Tetanolysin bezeichnet wird, ein Toxin (Tritotoxin), das bei Temperaturen unter 10° keine Haemolyse veranlasst, trotzdem es von den rothen Blutkörperchen gebunden wird.

Wir kommen auf Grund der Versuche zu dem Schluss, dass bei niedriger Temperatur das Tetanustoxin zwar vom Centralnervensystem gebunden wird, aber keine Giftwirkung ausübt. Eine maximale Festigung der Giftbindung durch Einschiebung eines Intervalls höher Temperatur zeigt dieses Verhalten mit besonderer Deutlichkeit. Die Wirkung der haptophoren und der toxophoren Gruppe des Tetanustoxins sind also verschiedene Funktionen, von denen die letztere vor allem von der Temperatur abhängt. Die Incubationszeit beruht beim Frosch ebenso wie beim Warmblüter auf der langsamen Wirkung der toxophoren Gruppe.

ANMERKUNG. — Es dürfte vielleicht erlaubt sein, auf einen, wenn auch vielleicht *das Wesen* der Vorgänge nicht *ganz* treffenden Parallelismus hinzuweisen, der zwischen den geschilderten Erscheinungen und dem Verhalten des Labenzyms der Milch gegenüber besteht. Milch wird bei 0° auch nach sehr langer Einwirkung grösster Labmengen nicht verkäst. Dagegen erfolgt die Coagulation augenblicklich, wenn dieses Gemisch in höhere Temperatur gebracht wird. Es besteht hier also eine Analogie mit unserem Fall. Allerdings erleidet die bei 0° gehaltene Milch gewisse chemische Veränderungen, jedoch die *definitive* Umbildung des Caseins in die unlösliche Modification erfolgt erst bei höherer Temperatur. Man könnte die Analogie leicht noch weiter ausdehnen und daran denken, dass auch bei der Wirkung des Tetanusgiftes gewisse Bestandteile der Ganglienzelle einer Art Coagulation unterliegen.

Frankfurt a/M., 20 Juni 1900.

(1) O. BILLINGER : Wien. klin. Rundsch., 1896, N° 45.

(2) MADSEN : Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 32.

TRAVAUX DU LABORATOIRE DE PHARMACODYNAMIE ET DE THÉRAPIE
DE L'UNIVERSITÉ DE GAND.

20. Ueber das Entgiftungsvermögen des Natriumthiosulfats gegen Jodcyan

VON

DR. K. MORISHIMA.

I.

Das Jodcyan CNJ wurde zuerst von KOBERT (1) und seinem Schüler GOLDFARB (2) auf seine Wirkung untersucht. Sie haben diesen Körper in der ersten Linie als ein starkes Blutgift herausgestellt. Er löst nach ihnen, erstens, die rothen Blutkörperchen sowohl extra, als auch intra corpus auf; zweitens, hemmt die Selbstreduction des Blutes in verschlossenen Gefässen, und drittens, überführt das Methämoglobinblut in Cyanmethämoglobinblut. Die Substanz soll auch ein starkes Protoplasmagift sein. Die Haupterscheinungen der Jodcyanvergiftung sind bei Warmblütern Dyspnoë, Krämpfe und darauffolgende Lähmung besonders des Respirationscentrums, welches letztere schliesslich die Thiere zum Tode führt.

Diese der bekannten Blausäurewirkung sehr ähnlichen Erscheinungen führen uns zu der Meinung, dass das Jodcyan im Organismus sich in seine Componente zersetzt und die dabei entstandene, überwiegend giftige Blausäure jene Vergiftungssymptome hervorruft.

Das Jodcyan ist in seiner frischen wässerigen Lösung ganz farblos und bleibt beim Zusatz von Silbernitrat vollständig klar. Diese Lösung nimmt aber nach längerem Stehen allmählig eine leichte Gelbfärbung an, als Zeichen des Auftrittes des freien Jods, und gibt jetzt mit Silbernitrat deutliche Fällung. Die Zersetzung geschieht viel rascher, wenn man die

(1) KOBERT : *Ueber Cyanmethämoglobin etc.* Stuttgart, 1891.

(2) GOLDFARB : *Wirkung des Jodcyans.* Inaug.-Dissert., Dorpat, 1891.

Lösung mit etwas Alkalicarbonat schwach alkalisch macht. Bei diesem Falle tritt aber keine Gelbfärbung auf, was auf eine Reduction des Jodes in Jodkalium zurückzuführen ist.

Wenn man überhaupt von dieser Thatsache in Reagenzglas jenen Vorgang im thierischen Körper schliessen könnte, so kann man sagen, dass die Jodcyanwirkung diejenige der darin enthaltenen Cyangruppe sei.

Es wurde zum ersten Male von LANG (1) festgestellt, dass verschiedene Nitrilverbindungen und Cyankalium selbst im thierischen Körper eine Umsetzung erfahren und im Harn als Sulfocyanalkali auftreten. Nach diesem « von der Natur vorgezeichnetem Wege » hat er versucht, die Blausäurevergiftung mit verschiedenen schwefelhaltigen Körpern zu bekämpfen.

Es gelang thatsächlich LANG (2), durch gewisse, unoxydirten Schwefel enthaltende Körper absolut tödtliche Dosis Blausäure unschädlich zu machen. Unter anderen wies sich das Natrimthiosulfat dabei als am wirksamsten auf.

Durch weitere im hiesigen Laboratorium gemachte Untersuchungen (3) wurde es klar, dass das Natriumthiosulfat gegenüber anderen verschiedenen Cyanverbindungen ebenfalls sehr deutlich entgiftend wirkt. Diese Fähigkeit war mit einer Ausnahme von Fröschen, denen Sulfocyansäure ebenso stark giftig war, wie andere Cyanverbindungen, an verschiedenen Thierarten zu constatiren. Bemerkenswerth ist aber, dass diese Substanz gegen verschiedene Verbindungen verschiedene Entgiftungsvermögen besitzt. Bei gewissen Verbindungen kann das Mittel kaum eine einfache tödtliche Dosis unschädlich machen, während bei den anderen mehrfach letale Dosis dadurch entgiftet wird.

Es war meine Aufgabe, zu bestimmen, in welchem Grad das Natriumthiosulfat gegenüber dem Jodcyan wirkt.

II.

Die kleinste tödtliche Dosis des Jodcyans bei der subcutanen Injection beträgt nach GOLDFARB (l. c., S. 24) bei Kaninchen 37—40 mgr. pro Kilo.

---

(1) LANG : *Ueber die Umwandlung des Acetonitrils etc.* Archiv f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. XXXIV, S. 247, 1894.

(2) LANG : *Studien über Entgiftungstherapie.* Archiv. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. XXXVI, S. 75, 1895.

(3) HEYMANS und MASOIN : *Étude physiologique sur les dinitriles normaux.* Arch. intern. de Pharmacodynamie, Bd. III, S. 144, 1897 ; VERBRUGGE : *Toxicité des mononitriles gras et aromatiques, etc.* Ebenda, Bd. V, S. 161, 1899 ; MEURICE : *Intoxication et désintoxication de différents nitriles, etc.* Ebenda, Bd. VII, S. 11, 1900.

Bei 40 mgr. pro Kilo sterben die Thiere nach ihm nach 1/2 Stunde und bei 27 mgr. konnte er keine Wirkung bemerken. Meine mit frisch bereiteter, 1 %-iger Lösung an gesunden, gleichmässig genährten Kaninchen angestellten Versuche gaben aber ganz andere Resultate, die ich in der nächststehenden Tabelle zusammenstelle.

Subcutane Jodcyanvergiftung bei Kaninchen.

Nr	Körpergewicht in gr.	CNJ in mgr.	CNJ pro Kilo in mgr.	Tod + Leben —	BEMERKUNGEN
1	1527	15,3	10	—	Keine deutliche Erscheinung.
2	1320	13,2	»	—	» » »
3	1140	17,1	15	—	Schwache Erscheinung.
4	1270	19,0	»	—	Schwere »
5	1197	23,9	20	—	Nach 2′ Krämpfe, Seitenlage. Nach 25′ Erholung.
6	1310	26,2	»	—	» 3′ » » » 30′ »
7	1516	30,3	»	—	» 10′ » » » 1 h. »
8	1530	38,3	25	+	» 3′ » » » 3 h. Tod.
9	1050	26,3	»	+	» 3′ » » » 25′ »
10	1002	30,1	30	+	» 3′ » » » 10′ »

Aus dieser Tabelle geht hervor, dass die minimale toxische Dosis des Jodcyans bei Kaninchen 15 mgr. pro Kilo und die *minimale letale Dosis 25 mgr. pro Kilo ist.* Nach dem Molekülargewicht berechnet, entsprechen 25 mgr. Jodcyan 4,4 mgr. Blausäure. Nach LANG und MEURICE beträgt die absolute letale Dosis der Blausäure bei subcutaner Injection bei Kaninchen 3 mgr. pro Kilo. Das Jodcyan ist also etwa 1 ½mal weniger giftig, als die in ihm enthaltene Blausäure.

Hier sei es noch bemerkt, dass die alte, gelblich gefärbte Lösung des Jodcyans einigermassen ihre Toxicität einzubüssen scheint. So konnte ein Thier 20 mgr. pro Kilo der alten Lösung ohne irgend welche merkbare Erscheinungen vertragen, und ein anderes Thier ist zwar an einer Gabe von 30 mgr. pro Kilo gestorben, aber sehr langsam erst nach einer Stunde.

Von allgemeinen Vergiftungssymptomen war zunächst zu bemerken, dass die Respiration schon ein paar Minuten nach der Injection tiefer und frequenter wurde. Die Thiere werden unruhig und bekommen plötzlich Krämpfe, manchmal unter Schreien, worauf klonische Zuckungen folgen. Sie liegen jetzt auf der Seite und die Athmung wird langsamer und weniger tief. Bei der schweren Vergiftung verschwinden die Cornealreflexe, erweitert sich die Pupille ad maximum und wird die Athmung sehr langsam und oberflächlich. Die Thiere gehen in diesem Stadium entweder zu Grunde, d. h. die Athmung steht zunächst still und dann auch das

Herz, oder kommen allmählig zu sich. indem zuerst die Respiration frequenter wird und die Reflexe wiederkehren.

Die ganzen Vergiftungsvorgänge dauern trotz der sehr heftigen Erscheinungen nicht sehr lang. In den meisten Fällen verlaufen sie innerhalb einer Stunde. Die Thiere verhalten sich bald beinahe normal.

Der Harn der vergifteten Thiere zeigt, wie bei den anderen Cyanverbindungen, deutliche Rhodanreaction, die am nächtsten Tage der Injection erscheint und allmählig verschwindet. Weder Blutfarbstoff noch Eiweiss wurden im Harn nachgewiesen.

Im Anschluss der subcutanen Injection wurden einige Versuche mit intravenöser Injection angestellt. Die Ergebnisse sind folgende :

Intravenöse Jodcyanvergiftung bei Kaninchen.

Nr	Körpergewicht in gr.	CNJ in mgr.		Tod + Leben —	BEMERKUNGEN
		im ganzen	pro Kilo		
11	1380	10,0	6,5	—	Sofort Seitenlage, nach 7' beinahe normal.
12	1210	12,0	10,0	—	» » » 25' » »
13	1500	20,0	13,3	—	» » » 40' » »
14	1237	18,6	15,0	+	» » » 4' Athemstillstand.

Bei dieser Vergiftungsweise beträgt *die minimale tödtliche Dosis des Jodcyans 15 mgr. pro Kilo,* welche 2,6 mgr. Blausäure entspricht.

Die Erscheinungen treten hier so stürmisch ein, sodass die Thiere während der Injection typische Athembeschwerden und Krämpfe bekommen und sofort in allgemeine Parese verfallen. Der Verlauf der Vergiftung ist sehr rapid, die Thiere wachen bei subletalen Gaben schon in wenigen Minuten von so schweren Symptomen auf.

III.

Am Schluss seiner mit zahlreichen Substanzen angestellten Entgiftungsversuche sagt VERBRUGGE : « En général, plus un nitrile agit rapidement, moins est marqué le pouvoir antitoxique de l'hyposulfite » (l. c., p. 197). Wie wir sehen, wirkt unsere Substanz selbst bei der subcutanen Application sehr rasch und daher war eine ausgesprochene Entgiftung durch Thiosulfat von vornherein nicht zu erwarten. Es wurden folgende 3 Arten von Versuchen angestellt, nämlich :

1. Die Thiere erhalten zuerst eine gewisse Menge Natriumthiosulfatlösung subcutan an einer Körperhälfte und nach gewisser Zeit Jodcyanlösung an der anderen Körperhälfte. Die erstere Lösung enthält 10 Proc. Natriumthiosulfat in krystallwasserfreiem Zustande und die letztere

1 Proc. Jodcyan. Die Zeitdauer zwischen beiden Injectionen variirte zwischen 15 und 35 Minuten.

Zuerst Thiosulfat, dann Jodcyan.

Nr	Körpergewicht in gr.	$Na_2S_2O_3$ pro Kilo in gr.	CNJ pro Kilo in mgr.	Zeitdauer zwischen beider Injectionen	+ Tod — Leben	BEMERKUNGEN
15	1553	1	30	30′	—	Nur starke Dyspnoë.
16	918	1	30	30′	—	Nach 2′ schwere Erscheinung, nach 35′ normale Lage.
17	1238	1	30	15′	—	Nach 5′ schwere Erscheinung, nach 40′ normale Lage.
18	1072	1	35	35′	—	Nach 4′ schwere Erscheinung, nach 1 h. 15′ normale Lage.
19	890	1	40	35′	+	Nach 2′ schwere Erscheinung, nach 7′ Athemstillstand.
20	1152	1	40	30′	+	Nach 7′ schwere Erscheinung, nach 13′ Athemstillstand.
21	1112	1	40	15′	+	Nach 3′ schwere Erscheinung, nach 10′ Athemstillstand.

Durch diese Anordnung kann man die tödtliche Dosis von 25 mgr. bis auf 40 mgr. pro Kilo erhöhen. *Die Thiere vertragen dabei 35 mgr. pro Kilo, d. h. 1,4 fache der minimalen tödtlichen Dosis.*

2. Die Entgiftungskraft des Natriumthiosulfats tritt viel deutlicher zu Tage, wenn man die beiden Substanzen, Gift und Gegengift, vorher extra corpus mischt. Die Mischung geschah erst in der Spritze und wurde gleich eingespritzt.

Thiosulfat und Jodcyan werden vorher gemischt.

Nr	Körpergewicht in gr.	$Na_2S_2O_3$ pro Kilo in gr.	CNJ pro Kilo in mgr.	+ Tod — Leben	BEMERKUNGEN
22	1173	0,46	40	—	Nach 4′ Seitenlage, nach 25′ allmahlig Erholung.
23	1272	1,07	50	—	» 5′ » » 25′ » »
24	1300	0,94	60	+	» 3′ » » 20′ Tod.

Es ergiebt sich daraus, dass *die Thiere bei diesem Verfahren 2 fach tödtliche Dosis des Jodcyans vertragen.*

3. Um zu untersuchen, ob die Mischung der beiden Substanzen durch Stehen weitere Veränderung erfährt und somit die Toxicität derselben noch mehr herabgesetzt wird, wurde sie gewisse Zeit lang stehen gelassen. Schon nach einer Nacht entstand in ihr ein feiner weisser Niederschläg, welcher sich wegen seiner Löslichkeit in Schwefelkohlenstoff als Schwefel herausstellten. Aber die Wirkung der Mischung war von der frisch bereiteten nicht besonders verschieden.

Die Mischung beider Substanzen wurde stehen gelassen.

Nr	Körpergewicht in gr.	$Na_2S_2O_3$ pro Kilo in gr.	CNJ pro Kilo in mgr.	Zeitdauer des Stehens	Tod + Leben —	BEMERKUNGEN
25	1212	1,8	60	1 Nacht	—	Nach 4′ Seitenlage, nach 40′ normale Lage.
26	870	0,6	60	»	+	Nach 2′ Seitenlage, nach 8′ Tod.
27	1085	1,95	65	5 Tage	+	» 5′ » » 1 h. 30′ Tod.

Das Entgiftungsvermögen des Thiosulfates ist bei diesen Versuchen beinahe dasselbe wie bei der letzten Versuchsreihe.

IV.

Es fragt sich nun weiter, was für ein Vorgang bei dem Zusammentreffen dieser beiden Körper stattfindet. Aus der Untersuchung von MEINEKE(1) geht hervor, dass das Jodcyan durch Natriumthiosulfat vollständig reducirt wird und als Umsetzungsproducte einerseits Natriumjodid und Cyannatrium und andererseits Tetrathionat und Sulfat zu nennen sind. Dies bezieht sich aber nur auf den Fall, wo Thiosulfat nicht in Ueberschuss vorhanden war (nach MEINEKE treten bei neutraler Reaction 3 Moleküle Jodcyan mit 5 Molekülen Thiosulfat in Wechselwirkung). Weil bei unserem Falle Thiosulfat in grösserer Quantität vorhanden ist, so müssen die entstandenen Substanzen noch weiterer Umsetzung unterliegen.

MEURICE (l. c., p. 29) hat in einer äquimolecülären Mischung des Natriumthiosulfats und Cyankaliums oder der gewissen Nitrilverbindung schon nach 15—30 Minuten einen deutlichen Rhodangehalt constatirt. Beim Jodcyan konnte ich in einer Mischung mit Thiosulfat neben dem Freiwerden des Schwefels auch das Vorkommen der Sulfocyansäure nachweisen. Die Sache kann also hier so aufgefasst werden, dass das Jodcyan zuerst in Blausäure reducirt und die letztere weiter zum Rhodan sulfurirt wird.

Aus seiner Beobachtung, dass « die stomacale Beibringung von Gift und Gegengift, die für eine directe chemische Wechselwirkung die günstigsten Bedingungen setzt, lange nicht so gute Erfolge lieferte als jene Anordnung, wo die Blausäure vom Darmtract, das Thiosulfat von der Haut aus in den Kreislauf tritt », und aus dem Versuche, wo eine

(1) MEINEKE : *Jodcyan und unterschwefligsaures Natron.* Zeitschrift für anorganische Chemie. Bd. II, S. 157, 1892.

Mischung von Blausäure und Thiosulfat sich schädlich zeigte, schliesst LANG, dass beim Entgiftungsvorgang die oxydative oder irgend welche unbekannten Eigenschaften des Organismus mitwirken.

Bei der Beschreibung seiner 5. Versuchsreihe (Blausäure und Antidot werden per os beigebracht) sagt LANG aber : « Da die Einwirkung des Thiosulfates auf Cyankalium in der Eprouvette nur langsam abläuft, war nicht zu erwarten, dass in den Magen gelangte Blausäure bei ihrer grossen Resorbirbarkeit lange genug darin verweilt, um der Einwirkung nachträglich beigebrachten Thiosulfate in erheblicherem Umfang zu unterliegen. » Aus seinen Daten sieht man, dass, trotzdem das Gegengift eine Minute nach der Giftdarreichung beigebracht wurde, doch noch über 2 fach tödtliche Dosis entgiftet worden ist.

In diesem Falle ist es nicht unannehmbar, dass ein Theil der Blausäure schon im Magen vor der Resorption mit dem Gegengift in Verbindung getreten ist.

Wir haben oben gesehen, dass Thiosulfat, wenn es vor der Injection mit dem Gift zusammengebracht wird, viel stärker entgiftend wirkt, als wenn beide Körper getrennt injicirt werden. Es weist darauf hin, dass dieser Vorgang ebenfalls extra corpus geschehen kann. Der Nachweis der Sulfocyansäure (siehe oben) liefert dazu einen directen Beweis.

Wie man es oft bei den verschiedenen chemischen Umsetzungen z. B. bei der Aetherisirung des Alkohols durch Schwefelsäure begegnet, ist diese chemische Umsetzung d. h. die Sulfurirung der Blausäure unvollkommen, und eine Menge Blausäure bleibt ungebunden, woraus sich jene nicht sehr hohe Entgiftungskraft des mit dem Gifte gemischten Thiosulfats erklären lässt.

Die Hauptergebnisse meiner Untersuchung können folgendermassen zusammengestellt werden :

1. Das Jodcyan zersetzt sich sehr leicht, z. Beisp. bei der Gegenwart des Alkalicarbonats. Dies scheint auch intra vitam der Fall zu sein, sodass seine Giftwirkung als Blausäurewirkung zu betrachten ist.

2. Das Natriumthiosulfat besitzt die Fähigkeit, die Thiere gegen sicher tödtliche Dosen des Jodcyans zu schützen.

3. Diese Entgiftung beruht auf der Bildung der Sulfocyansäure. Es ist wenigstens theilweise rein chemischer Natur und geschieht ebenfalls extra corpus.

Gent, im April 1900.

Travail fait a la clinique du Prof. Bondet et au laboratoire de M. Arloing.

Sur la toxicité des exsudats pathologiques des séreuses

PAR

M. Paul COURMONT, de Lyon.

Depuis plusieurs années nous avons poursuivi des recherches sur la toxicité expérimentale des exsudats pathologiques des séreuses. Nous pensions trouver des différences intéressantes selon la nature de l'épanchement : inflammatoire ou non; la nature de l'infection (tuberculose, cancer, etc.), et arriver peut-être à des conclusions utiles au diagnostic ou au pronostic de la maladie causale.

Pour atteindre un tel but un très grand nombre d'observations seraient nécessaires; sur leur ensemble s'établiraient peut-être d'intéressantes déductions sur le mécanisme d'infection et de défense des séreuses et leur rôle d'émonctoire dans certaines intoxications. De même que le liquide d'œdème paraît constituer dans certains cas une décharge utile du système vasculaire dans certaines cardiopathies ou maladies rénales, les épanchements des séreuses pourraient jouer un rôle de même sens et n'être pas seulement les produits d'un trouble de circulation ou de nutrition de ces organes.

Les faits que nous apportons ici ne sont pas assez nombreux pour confirmer ou infirmer ces données hypothétiques; mais ce sont des faits, et comme tels ils ne sont peut-être pas inutiles à enregistrer et à rapprocher de ceux que nous connaissons sur la toxicité du sérum sanguin dans les diverses maladies. La synthèse viendra plus tard.

Les travaux des auteurs sur la question qui nous occupe, sont peu

nombreux. CASTELLINO(1) a publié un travail considérable sur la toxicité des sérums et exsudats pathologiques. Il pense que le pouvoir toxique est en rapport avec le pouvoir globulicide et coagulant du sang, avec la rapidité de coagulation et l'abondance de la fibrine. La *nucléine* agissant comme zymogène du ferment de la fibrine et mise en liberté par les processus hémolytiques, jouerait le principal rôle dans cette toxicité. Nous n'avons pu nous procurer ce travail; nous croyons que ces conclusions visent surtout le sérum sanguin.

A part cette étude nous ne connaissons que quelques cas isolés et de peu d'importance sur le sujet qui nous occupe. Les travaux des auteurs ont porté en général soit sur le sérum sanguin(2) soit sur les liquides d'œdème(3).

I. — Technique expérimentale.

Nous nous sommes adressés aux liquides les plus divers : épanchements inflammatoires de la plèvre ou du péritoine, hydrothorax, ascites des cirrhoses, etc.

Ces liquides ont toujours été employés frais, dans les 48 heures, pour éviter soit les altérations microbiennes, soit les diminutions de toxicité que pourraient éprouver ces sérums pathologiques comme cela a été prouvé pour le sérum sanguin(4).

Toutes les fois que nous avons pu, une analyse chimique de ces liquides a été faite.

Il va sans dire que le diagnostic clinique et bactériologique et l'évolution de la maladie ont toujours été notés avec soin.

Nous avons recherché la toxicité de ces liquides pour deux espèces animales : le lapin et le cobaye.

Chez le lapin nous avons presque toujours recherché la *toxicité expérimentale immédiate* par injection dans le système veineux poursuivie jusqu'à la mort.

Chez le cobaye nous avons cherché le plus souvent la *toxicité vraie,* en injectant à la fois dans le péritoine une seule dose rapidement mortelle.

(1) CASTELLINO : *Sulla tossicita del siero di sangue, dei trassudati, exsudati.* Milan-Vallardi, 1895, extr. de Il Morgagni, 95.

(2) Une des études les plus complète parue sur la toxicité des sérums normaux ou pathologique est la thèse de DUMAREST. (Lyon 1897.)

(3) Voir : BOUSQUET : Thèse de Paris, 1899; DUPIN DE LAFFORCADE : *Toxicité des liquides d'œdème.* Thèse de Toulouse, 1890; CARRIÈRE : Soc. Biol., 3 juin 1899.

(4) Voir : Th. de DUMAREST, p. 43.

Enfin, dans certaines expériences nous avons noté les résultats d'inoculations minimes mais répétées de liquides de pleurésie tuberculeuse.

Pour la recherche de la toxicité expérimentale chez le lapin, nous avons injecté dans la veine de l'oreille, le liquide total, sans aucune modification, après l'avoir cependant filtré sur papier et séparé du caillot, lorsqu'il s'en formait un.

Comme technique expérimentale nous avons toujours employé à peu de chose près celle que conseillent GUINARD, et DUMAREST dans sa thèse sur les sérums sangnins(1) : emploi d'une burette à robinet contenant le liquide à injecter à une hauteur de 40 centimètres environ au dessus de l'animal et reliée par un tube en caoutchouc à l'aiguille introduite dans la veine marginale de l'oreille.

Quant à la vitesse d'écoulement, nous nous sommes efforcés d'obtenir une vitesse moyenne de 3 à 5 c.c. par minute, en respectant les ralentissements dûs aux changements de pression circulatoire par actions vasomotrices chez l'animal, et en modérant les accélérations dues à une cause inverse. Cependant dans quelques expériences (liquides d'ascite des cirrhoses) une vitesse plus grande a été atteinte lorsque l'hypotoxicité de l'exsudat paraissait très marqué.

Deux objections pourraient être faites à l'heure actuelle à cette technique générale.

La première c'est que la mort peut survenir par le mécanisme des coagulations intra-cardiaques et non par toxicité chimique.

MM. JOFFROY et SERVEAUX(2) ont insisté sur ce point, et M. HAYEM(3) a montré que le sérum exogène peut tuer par coagulation et thrombose de l'artère pulmonaire et que le rôle nocif pourrait n'être dû qu'à des substances coagulantes et non toxiques par elles-mêmes.

D'autre part, MAIRET et BOSC(4), à la suite de nombreuses expériences sur la toxicité des sérums purs ou additionnés de substances anticoagubles, ont démontré que la toxicité vraie d'un sérum est partiellement solidaire de la propriété coagulatrice et due vraisemblablement à des substances analogues. Nous n'avons donc ajouté à nos liquides séreux aucune substance chimique (sulfate de soude) ni organique (extrait de sangsues) pour neutraliser ce pouvoir coagulant. Ce que nous cherchions,

(1) Loc. cit., p. 16.

(2) JOFFROY et SERVEAUX : Arch. de méd. exp., 95.

(3) HAYEM : Soc. de Biol., 1893-94, p. 230 et 295.

(4) Soc. de Biol., 16 mai 1894 et 25 juillet 1896.

c'est la toxicité globale de nos liquides, même si elle est due à des substances à la fois coagulantes et toxiques.

Tous nos essais devant être comparatifs nous n'avons voulu en rien altérer nos sérosités par l'adjonction des substances dont l'effet anticoagulant pourrait accompagner d'effets antitoxiques ou au contraire favorisantes. Nous ne nions point d'ailleurs la valeur des objections d'HAYEM, de JOFFROY.

Une autre objection serait relative au pouvoir osmotique de ces liquides séreux. On tend à admettre à l'heure actuelle que pour supprimer l'osmotoxicité d'un liquide injecté dans le sang il faut le ramener à l'isotonie avec ce dernier milieu; sans cela on aurait une toxicité trop forte égale à la somme de la toxicité vraie et de l'osmotoxicité, sans parler de l'augmentation de toxicité vraie des substances dissoutes en solutions non isotoniques (1).

A une pareille objection nous répondrons surtout que la plupart de nos recherches ont été faites à un moment où ces notions n'étaient pas encore admises. De plus, les sérums pathologiques sont certainement des liquides dont le point de congélation n'est pas, en général, très différent de celui du sang du lapin et qui doivent être à peu de chose près isotoniques avec celui-ci.

En tout cas nos résultats seront toujours comparables entre eux et à ceux qui ont été obtenus jusqu'ici par la même méthode pour la toxicité des sérums pathologiques.

Le point le plus intéressant est certainement de comparer les données obtenues avec les exsudats de diverse origine : tuberculeux, cancéreux, brightiques, etc. Cela seul conduira peut-être à des conclusions diagnostiques et pronostiques précises.

Nous diviserons donc cette étude d'après l'étiologie certaine ou probable de l'affection, d'abord pour les exsudats pleuraux, ensuite pour les exsudats péritonéaux.

II. — Toxicité expérimentale chez le lapin.

Nous avons indiqué notre technique; elle a été la même pour tous les animaux, nous n'en reparlerons pas.

L'autopsie des animaux a toujours été faite; dans tous les cas il y avait dilatation vasculaire et cardiaque, exsudation hémorrhagique des séreuses, congestion péritonéale; foie et rate tuméfiés et gorgés de liquide; souvent caillots noirs intra-cardiaques.

---

(1) CLAUDE et BALTHAZARD. Journ. de physiol. et path. gén. 1899 et 1900.

Les incidents relevés au cours de l'injection n'ont jamais offert rien de spécial : convulsions, à des moments variables, exorbitis, accélération, puis ralentissement des mouvements respiratoires.

Tous ces faits banaux n'ont pas été reproduits ci-après dans nos observations, sauf incident spécial.

La diurèse des lapins en expérience n'a jamais été assez considérable pour modifier le résultat.

A) EXSUDATS PLEURAUX.

1° Exsudats d'origine tuberculeuse.

Le diagnostic de pleurésie tuberculeuse a été posé soit par les inoculations au cobaye, soit par la clinique seule, cette dernière ne donnant évidemment que des indications de probabilité.

Voici d'abord deux observations où le diagnostic de certitude a été posé par la tuberculisation de cobayes par inoculation du liquide pleural.

OBSERVATION I. — Troll..., N° 15, Salle B, TEISSIER.

Pleurésie à frigore, à grand épanchement; de plus de cinq semaines de durée (la malade quitte l'hôpital, non guérie, au bout de ce temps).

Ponction au bout d'un mois.

Inoculation au cobaye positive au point de vue de la tuberculose.

Toxicité : Lapin de 2100 gr. Quantité injectée : 55 gr. Vitesse : 4 c.c. par minute. C. T. : 21 c.c. par kgr.

Analyse chimique :

Densité	1020.	Chlorures	6,80.
Réaction	alcaline.	Fibrine	0,09.
Urée	traces.	Albumines	29,34 gr.
Phosphates	0,18 gr.		

OBSERVATION II. — Ros... Laure, Salle B, TEISSIER.

Pleurésie post-grippale à grand épanchement; durée de plus de cinq semaines : au bout de ce temps la malade quitte l'hôpital bien que non guérie et ayant encore de la fièvre.

Ponction au bout d'un mois.

Inoculation au cobaye positive suivie de tuberculisation de l'animal.

Toxicité: Lapin de 2500 gr. Quantité injectée : 55 c.c. Vitesse : 3 à 4 c.c. par minute. C. T. : 22 c.c. par kgr.

Analyse chimique : n'a pu être faite; mais le liquide est *très fibrineux* et donne au repos de gros flocons.

Dans les observations qui suivent la nature tuberculeuse de l'exsudat est très probable d'après l'allure clinique, mais sans qu'on en aît la certitude bactériologique, soit que l'inoculation au cobaye n'ait pas été faite, soit qu'elle soit restée négative. Lorsque la clinique indiquait la nature tuberculeuse d'un épanchement, nous n'avons pas réformé ce diagnostic en cas de résultat négatif de l'inoculation au cobaye; ces

résultats négatifs peuvent se rencontrer, en effet, même dans les pleurésies notoirement tuberculeuses.

OBSERVATION III. — Bernol..., Salle St Augustin.

Pleurésie à très grand épanchement, de 6 mois de durée, avec rétraction étendue de la paroi costale après la guérison.

Ponctions répétées. — Celle dont le liquide a été injectée a été faite au 4e mois.

Toxicité : Lapin de 2200 gr. Quantité injectée : 80 c.c. Vitesse : 3 à 4 c.c. par minute.

C. T. : 36 c.c. par kgr.

Analyse chimique :

Réaction	neutre.
Aspect	jaune à fluorescence légèrement verdâtre.
Densité	1017.
Urée	?
Peptones	Rien de bien caractéristique.
Chlorures en NaCl	6,31.
Phosphates en P^2O^5	0,17.
Fibrine	0,14.
Albumines	36,08.

OBSERVATION IV. — X..., No 52, Salle St Augustin.

Pleurésie à frigore, à très grand épanchement; chronique, cliniquement tuberculeuse. Guérison.

Ponctions répétées.

Toxicité, 17 mars 1898 : Lapin de 4250 gr. Quantité injectée : 145 c.c. Vitesse : 5 c.c. par minute.

C. T. : 33 c.c. par kgr.

Analyse chimique :

Couleur	jaune citrin.
Aspect	limpide, ne présentant pas de difficulté à la filtration.
Réaction	franchement alcaline; mousse abondamment par agitation. Bulles persistantes.
Densité	1022.
Urée	?
Peptones	caractérisées.
NaCl	7,59 gr. par litre.
P^2O^5	0,13 gr. par litre.
Fibrine	0,42 gr.
Albumines totales	44,90 gr.

OBSERVATION V. — X..., No 10, Salle B, TEISSIER.

Pleurésie secondaire chez une cardiaque. Mort.

A l'autopsie : adhérences, fausses membranes ; petit tubercule crétacé au sommet des poumons.

Ponction, le 25 juin 1898.

Toxicité : Lapin de 2700 gr. Quantité injectée : 70 c.c. Vitesse 3 à 7 c.c.

C. T. : 26 c.c. par kgr.

Analyse chimique :

Densité	1014.	Urée	traces.
Couleur	jaune.	Peptones	caractérisées.
Fibrine	0,72.	Phosphates en P^2O^5	0,11.
Albumines	35,30.	Chlorures en NaCl	6,80.

OBSERVATION VI. — X..., N° 36, Salle des 4 femmes. (Serv. de M. le prof. TEISSIER.)
Pleurésie fébrile à grand épanchement récidivant. Mort. Pas d'autopsie.

Ponction le 23 mai 1898.

Toxicité : Lapin de 2300 gr. Quantité injectée : 46 c.c. Vitesse : 4 c.c. par minute.
C. T. : 20 c.c. par kgr.

Analyse chimique :

Densité	1019.	Urée	?
Réaction	neutre (faiblemt acide).	NaCl	5,86 gr.
Albumines totales	50,06 gr.	P^2O^5	0,18 gr.
Fibrine	0,24 gr.		

2° Exsudats pleuraux non tuberculeux.

A) *Pleurésies inflammatoires.* — Nous n'avons pu expérimenter sur des exsudats de pleurésie séreuse non tuberculeuse et due à une cause déterminée : pneumocoque, streptocoque, etc.

Nous n'apportons qu'une observation curieuse de pleurésie à frigore, très bénigne, presque apyrétique, où la guérison a été rapide et où rien ne laisse supposer l'origine tuberculeuse.

Précisément c'est dans ce cas que nous avons rencontré une des toxicités minima de ce travail.

OBSERVATION VII. — Lef..., N° 10, Salle St Augustin.

Pleurésie séro-fibrineuse aiguë de moins d'un mois de durée, apyrétique au bout de quelques jours; guérison ; aucun signe de tuberculose; pas de présomption clinique.

Ponction au 24e jour le 24 mai 1898.

Toxicité: Lapin de 1600 gr. Quantité injectée : 225 c.c. Vitesse : 5 à 6 c.c. par minute.
C. T. : 144 c.c. par kgr.

Analyse chimique :

Densité	1016.	Urée	?
Réaction	neutre.	NaCl	4,90 gr.
Albumines totales	40,80 gr.	P^2O^5	0,13 gr.
Fibrine du 1er jour	0,16 gr.		

B) *Exsudats pleuraux chez les brightiques.* — Nous avons trois observations de ce genre; pour chacune d'elles nous avons des toxicités bien différentes.

OBSERVATION VIII. — Mal de Bright chronique (1).

Pleurésie séreuse secondaire. Pas de tuberculose. Autopsie confirmative.

---

(1) Ce cas est emprunté pour la partie non expérimentale à un travail de CHATIN sur la pathogénie des épanchements chez les brightiques. Revue de Méd., juin 1900.

C. T. : 30 c.c.

Pas d'analyse chimique.

OBSERVATION IX. — Ren..., N° 29, Salle St Augustin.

Mal de Bright; myocardite. Pleurésie secondaire chronique à grand épanchement; légèrement hémorrhagique. — Ponctions répétées.

1e expérience. — *Ponction* du 13 avril 1898.

Toxicité : Lapin de 1700 gr. Quantité injectée : 75 c.c. Vitesse : 4 c.c. par minute.

C. T. : 41,6 c.c. par kgr.

Analyse chimique :

Aspect	couleur rougeâtre; un peu de sang déposé.
Densité	1013.
Albumines	29,30 gr.
Fibrine	0,08 gr.
Urée	traces.
NaCl	6,20 gr.
Phosphates	0,15 gr.

2e expérience. — *Ponction* du 14 juin 1898.

Toxicité : Lapin de 2150 gr. Quantité injectée : 90 c.c. Vitesse : 4 c.c. par minute.

C. T. : 42 c.c. par kgr.

Analyse chimique :

Densité	1017.	Urée	?
Couleur	jaune foncé.	Peptones	rien de précis.
Fibrine	0,06.	Chlorures	8,17.
Albumines	29,15.	Phosphates	0,19.

Il est intéressant de voir ces deux expériences faites avec des exsudats de même provenance et de même composition, à un mois de distance, donner exactement la même toxicité. C'est tout au moins une preuve de la confiance assez grande qu'on peut avoir dans la technique donnant ces résultats.

OBSERVATION X. — X..., N° 12, Salle St Augustin.

Myocardite. Mal de Bright. Hydrothorax secondaire, d'abord unilatéral, puis bilatéral.

Ponction, le 9 mai 1898.

Toxicité : Lapin de 2200 gr. Quantité injectée : 45 gr. Vitesse : 4 c.c.

C. T. : 20 c.c. par kgr.

Analyse chimique :

Densité	1011.	Urée	traces.
Réaction	neutre.	Peptones	?
Albumines	11,52 gr.	Phosphates	0,16 gr.
Fibrine	traces.	Chlorures	5,08 gr.

B) *Exsudats divers*. — Dans un cas de pleurésie hémorrhagique chez un lymphadénique, nous avons eu les résultats suivants :

OBSERVATION XI. — X..., Lymphadénie généralisée (ganglions, foie, rate).

Pleurésie secondaire, à épanchement moyen, hémorrhagique, ponctionné plusieurs fois.

Ponction du 13 février 1896 (3e ponction).

Le liquide hémorrhagique ensemencé en bouillon est absolument stérile.

Toxicité : Lapin de 2100 gr. Quantité injectée : 100 c.c. Vitesse : 4 c.c.

C. T. : 47 c.c.

Pas d'analyse chimique.

Nous avons observé un cas de pleurésie sarcomateuse secondaire à un sarcome de l'ovaire généralisé.

OBSERVATION XII. — X..., Salle St Paul.

Pleurésie secondaire à un sarcome de l'ovaire généralisé au péritoine.

Ponction le 12 juillet 1895.

Liquide clair comme de l'eau de roche.

Toxicité : Lapin de 1950 gr. Quantité injectée : 237 c.c. Vitesse : 5 c.c.

C. T. : 121,5 c.c. par kgr.

Analyse chimique n'a pas été faite, mais voir, à l'observation XXI, la toxicité et l'analyse de liquide péritonéal de la même malade qui présentait le même aspect physique et était de même nature.

B) EXSUDATS PÉRITONÉAUX.

Nous les diviserons comme les précédents en exsudats tuberculeux et non tuberculeux.

1o Exsudats tuberculeux.

Nous avons observé deux cas de péritonite tuberculeuse où l'opération ou l'autopsie sont venu rendre ces diagnostics indiscutable.

Dans le premier cas, concernant un tuberculeux cachectique, la toxicité a été peu élevée.

OBSERVATION XIII. — Revil... S..., Salle St Augustin, No 43.

Tuberculose pulmonaire et pleurale. Etat cachectique. Tuberculose péritonéale avec ascite. Antopsie confirmative.

Ponction le 29 mars 1898.

Toxicité : Lapin de 2300 gr. Quantité injectée : 90 c.c. Vitesse : 4 c.c.

C. T. : 39 c.c. par kgr.

Analyse chimique :

Aspect	jaune clair.	Urée	?
Réaction	légèrement alcaline.	Peptone	?
Densité	1018.	NaCl	6,57 gr.
Fibrine	0,07 gr.	P^2O^5	0,12 gr.
Albumine	25,80 gr.		

Dans l'observation suivante il s'agit d'une péritonite tuberculeuse à forme curable, chez un jeune sujet ; la toxicité a été bien moins forte que dans la précédente.

OBSERVATION XIV. — X..., Salle Gensoul.

Péritonite tuberculeuse ascitique. (Diagnostic confirmé par l'opération de la laparotomie.)

Ponction le 25 janvier 1896.

Toxicité : Lapin de 2300 gr. Quantité injectée : 187 c.c. Vitesse : 5 c.c.

C. T. : 81,3 c.c. par kgr.

Analyse chimique :

Couleur	jaune ambre.	Urée	néant.
Réaction	alcaline.	M. grasses	traces.
Densité	1017.	Chlore	1,80 gr.
Albumine	18 gr.	NaCl	3,40 gr.

Voici maintenant deux observations dans lesquelles la nature tuberculeuse de l'épanchement est simplement probable.

OBSERVATION XV. — X..., N° 45, Salle St Augustin.

Ascites d'origine probablement tuberculeuse.

Ponction le 20 octobre 1899.

Toxicité : Lapin de 2750 gr. Quantité injectée : 66 c.c. Vitesse : 3,3 c.c.

C. T. : 24 c.c. par kgr.

Analyse chimique :

Couleur	jaune verdâtre.	Albumines	37,45 gr.
Densité	1021.	Urée	présence.
Fibrine	traces appréciables.		

OBSERVATION XVI. — X..., N° 9, Salle B., TEISSIER.

Pleuro-péritonite probablement tuberculeuse.

Ponction le 28 août 1897.

Toxicité : Lapin de 2700 gr. Quantité injectée : 80 c.c. Vitesse : 3 à 7 c.c.

C. T. : 38 c.c.

Pas d'analyse chimique.

2° Ascites non tuberculeuses.

Nous avons expérimenté dans quatre cas d'ascite simple par cirrhose du foie.

OBSERVATION XVII. — Cirrhose atrophique de Laennec. Ascite.

Ponction le 20 avril 1898.

Toxicité : Lapin de 2860 gr. Quantité injectée : 275 c.c. Vitesse 4 c.c.

C. T. : 96 c.c.

Analyse chimique :

Volume	480 c.c.	Urée	0,82 gr.
Densité	1010.	Phosphates	0,18 gr.
Albumine	12,65 gr.	NaCl	4,56 gr.
Fibrine	traces.		

OBSERVATION XVIII. — Cirrhose alcoolique atrophique. Ascite.

Ponction le 30 août 1897.

Liquide citrin clair, non fibrineux, pas de coagulum.

Toxicité : Lapin de 4600 gr. Quantité injectée : 330 c.c. Vitesse : 7 c.c. par minute.

C. T. : 71 c.c.

Pas d'analyse chimique.

OBSERVATION XIX. — Cirrhose atrophique de Laennec. Ascite.

Ponction le 3 décembre 1895.

Toxicité : Lapin de 2000 gr. Quantité injectée : 250 c.c. Vitesse : 10 c.c. par minute.

C. T. : 125 c.c. par kgr.

Pas d'analyse chimique.

OBSERVATION XX. — Cirrhose hypertrophique avec ictère. Troubles d'intoxication générale. Ascite.

Ponction le 30 mars 1896.

Toxicité : Lapin de 2230 gr. Quantité injectée : 300 c.c. Vitesse : 6 c.c.

C. T. 134.

Pas d'analyse chimique. Le liquide retiré de l'abdomen est brun noirâtre, sale et donne la réaction des pigments biliaires.

OBSERVATION XXI. — X..., Salle St Paul.

Sarcome de l'ovaire généralisé au péritoine. Ascite, pleurésie.

Ponction le 2 juillet 1895.

Toxicité : Lapin de 1710 gr. Quantité injectée : 230 c.c. Vitesse : 5 c.c.

C. T. : 134. c.c.

Analyse chimique :

Clair et limpide comme de l'eau de roche.

Réaction	alcaline.	Albumine	2,50 gr.
Densité	1006.	Chlore	0,20 gr.
Urée	néant.	NaCl	0,35 gr.
M. grasses	traces.		

III. — Toxicité pour le cobaye du liquide des pleurésies tuberculeuses.

A) *A doses massives.* — Il est de notion courante qu'un cobaye de 400 à 500 grammes peut supporter une injection intra-péritonéale de 30 gr. de liquide de pleurésie séro-fibrineuse. A l'heure actuelle, pour rechercher la nature tuberculeuse des pleurésies, nous injectons toujours cette dose, et l'animal résiste généralement bien; nous l'avons constaté plus de 50 fois. La toxicité de tels exsudats est donc, chez le cobaye et par injection intrapéritonéale ou même sous-cutanée, inférieure à 60 c.c. pour 1 kilogramme d'animal.

B) *A doses très petites mais répétées.* — Nous avons constaté qu'il n'en est plus de même si les inoculations sont faites à des doses bien moindres, mais en plusieurs fois et répétées, au lieu d'être faite en une seule fois et à forte dose. Nous avons constaté ce fait paradoxal plusieurs fois en essayant d'imprégner des cobayes avec des exsudats pleurétiques,

L'expérience suivante est frappante à ce point de vue.

EXPÉRIENCE I (avril 1896). — Pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse. Le liquide est recueilli en flacon aseptique; on s'assure de sa stérilité par ensemencement en bouillon.

1° Inoculation à un cobaye de 400 gr. de 25 c.c. de ce liquide. Tuberculisation discrète de l'animal en 5 semaines. Ce fait prouve : d'abord la nature de la pleurésie; ensuite la tolérance du cobaye pour 25 c.c. en injection intrapéritonéale.

2° Après avoir laissé reposer le même liquide, on l'injecte à 7 cobayes, du poids moyen de 500 à 600 gr., sous la peau de la cuisse, par doses de 1 c.c. ou 1/2 c.c.

Chaque cobaye est pesé avant les injections; celles-ci sont répétées d'abord tous les trois jours.

En 7 jours le plus gros de ces cobayes meurt, n'ayant reçu que 1 c.c. en tout, en deux injections de 1/2 c.c.

En 9 jours, les 6 autres cobayes ont reçu 1 1/2 c.c. et ont perdu en poids respectivement : 170 gr., 70 gr., 110 gr., 160 gr., 50 gr. et 110 gr.

Le 10e jour, mort de deux nouveaux cobayes (ils n'ont reçu que 1 1/2 c.c. en tout).

Le 11e jour, mort d'un nouveau cobaye (même dose totale).

Dans la suite les injections ont été continuées : un seul des cobayes a résisté au bout d'un mois, ayant reçu en tout 9 1/2 c.c. de liquide pleural.

L'autopsie des cobayes morts a toujours révélé les mêmes lésions : congestion péritonéale intense; rate et foie normaux, sauf une congestion intense; poumons congestionnés. Ganglions lombaires légèrement tuméfiés.

Lorsque nous avons examiné l'estomac, nous avons toujours trouvé la muqueuse congestionnée et avec infiltration en certains points de petites hémorrhagies sous-muqueuses, apparentes sous forme de petites taches noires irrégulières.

En aucun point de l'organisme nous n'avons trouvé trace de lésions infectieuses (œdème, abcès, etc.) ni tuberculeuses.

Le sang du cœur de ces cobayes, ensemencé ne donne pas de culture.

Les petits ganglions tuméfiés inoculés sous la peau d'autres cobayes ne leur donnent pas de tuberculose.

Il ne s'agit donc pas d'une infection accidentelle opératoire ou due à l'impureté du liquide injecté; ce dernier était aseptique, recueilli aseptiquement.

Il ne s'agit pas non plus d'une tuberculisation rapide due aux injections répétées de l'exsudat, puisque 4 cobayes sont morts en moins de 10 jours, c'est-à-dire quatre fois plus vite que le cobaye tuberculisé avec 25 c.c. du même liquide, et sans présenter de lésion quelconque. On ne peut donc attribuer la mort des 6 cobayes de l'expérience, et surtout celle des 4 premiers, qu'à la toxicité de l'exsudat injecté à doses très minimes mais répétées fréquemment.

Nous avons obtenu des résultats identiques quoique moins marqués dans d'autres expériences.

EXPÉRIENCE II. — Liquide de pleurésie cliniquement tuberculeuse (malade de l'observation IV), séro-fibrineux.

1° Injection de ce liquide à deux cobayes de 400 gr. de 20 c.c. pour l'un et 30 c.c. pour l'autre, dans le péritoine.

Au bout d'un mois les cobayes se portent encore parfaitement.

2° Injection à 6 cobayes de 400 gr. de 1 c.c. du même liquide (chez 4 sous la peau, et chez 2 dans le péritoine).

Au bout de 5 jours, ces cobayes ayant reçu 2 injections de 1 c.c. ont maigri de : 40 gr., 30 gr., 35 gr., 35 gr., 65 gr. et 65 gr.

EXPÉRIENCE III (janvier 1895). — Liquide séro-fibrineux d'une pleurésie cliniquement tuberculeuse recueilli aseptiquement.

Injection sous la peau à 3 cobayes de 350 gr. de doses faibles de 2 à 3 c.c. et répétées de ce liquide.

1re cobaye, reçoit en 7 jours 11 c.c. de liquide; il perd 100 gr. et meurt le 9e jour.
2e cobaye, » » 7 » 14 » » » ; le 7e jour il a maigri de 20 gr.
3e cobaye, » » 7 » 14 » » » et maigrit de 30 gr.

Ces deux dernières expériences, sans être aussi démonstratives que l'expérience I, plaident absolument dans le même sens.

Par conséquent, alors que le cobaye peut supporter près du 15e de son poids en injection intrapéritonéale (30 c.c. pour un cobaye de 400 gr.) sans en mourir, il subit un amaigrissement considérable et meurt très souvent dans les premiers jours, par injection de doses infinement plus faibles (quelques centimètres cubes, 1 $^1/_2$ dans un cas) mais répétées et injectées sous la peau ou dans le péritoine.

C'est là un fait très curieux montrant combien un poison organique peut avoir des effets variés selon le mode d'inoculation. Le point intéressant est que, dans ces expériences de doses fractionnées et répétées, nous nous rapprochons davantage de l'intoxication produite chez l'homme par la résorption lente, à petites doses continues, d'un épanchement pleural chronique.

IV. — Conclusions générales.

Si maintenant nous voulons résumer toutes ces données et en tirer quelques conclusions générales, nous sommes quelques peu embarrassés devant la divergence des résultats obtenus avec des liquides de composition et de nature analogue chez différents malades. Mais comme nous l'avons dit, ce sont là des faits d'attente, et nous avons voulu surtout apporter des documents à la question.

Nous pouvons cependant établir quelques données intéressantes.

1° La toxicité expérimentale immédiate des exsudats pathologiques des séreuses de l'homme injectés dans le système veineux du lapin est presque toujours bien inférieure à celle du sérum humain normal (1). Dans certains cas elle est cinq à six fois plus faible.

(1) Celle-ci est de 17 pour DUMAREST.

2° Elle varie d'ailleurs beaucoup avec la nature de l'épanchement.

A) Les chiffres de toxicité des exsudats *tuberculeux* ont varié dans nos expériences de 20 à 36 c.c. pour la plèvre, et de 24 à 81 pour le péritoine.

B) La toxicité des exsudats non tuberculeux paraît souvent moins élevé, quoiqu'il n'y ait pas de règle absolue.

Les exsudats les moins toxiques ont été les exsudats péritonéaux non inflammatoires. Dans un cas de sarcome de l'ovaire : toxicité = 135. Dans les cirrhoses du foie le liquide d'ascite est peu toxique : 134, 125, 96, 71 c.c., que ce liquide soit limpide et citrin ou trouble et chargé de pigments biliaires (134 c.c., Observation XX). Chez les brightiques, les exsudats pleuraux ont une toxicité très variable : 42, 30, 20. Dans certains cas, l'exsudat pleural inflammatoire (observation VII) d'origine probablement non tuberculeuse, présente une toxicité très faible (144 c.c., observation X).

3° Les exsudats pleuraux tuberculeux sont peu toxiques pour le cobaye par injection massive intrapéritonéale. Des petites doses répétées des mêmes liquides injectées dans le péritoine ou surtout sous la peau, présentent, au contraire, dans certains cas, une grande toxicité manifestée par l'amaigrissement et souvent la mort du cobaye.

4° Au point de vue du pronostic, il faut être très réservé sur les applications à tirer de telles expériences. Il semble que dans certains cas, le pronostic soit en raison directe de la toxicité. C'est ainsi que sur les six premières observations le maximum de toxicité s'est présenté dans les cas mortels ou non suivis de guérison rapide (observations I, II, V, VI) et le minimum (observations III et IV) dans les deux cas qui ont le mieux guéri.

5° Quant à l'origine et la nature des produits toxiques de ces exsudats, il faut les chercher probablement dans les toxalbumines formées dans les séreuses à l'état pathologique. En tout cas, ce ne sont ni les variations d'albumine ou de fibrine totale, ni celles des principaux sels dissous qui ont pu nous fournir l'explication des variations de la toxicité.

Les analyses chimiques jointes à ce travail permettent de comparer le chiffre de la toxicité à la quantité des différents produits connus, contenus dans ces exsudats.

Un simple coup d'œil sur le tableau I suffira pour convaincre qu'il n'y a pas de rapport constant entre les variations de la toxicité et celles de ces différentes substances.

Si d'une façon générale nous voyons les exsudats peu riches en albumine et fibrine, ceux des cirrhoses, par exemple, présenter une faible toxicité, alors que les exsudats séro-fibrineux sont bien plus toxiques,

nous voyons aussi qu'il n'y a là rien d'absolu. C'est ainsi que l'exsudat de l'observation VII très riche en albumine et fibrine est celui qui montre la toxicité la plus faible, et le liquide d'hydrothorax de l'observation X très pauvre en ces substances possède une des toxicités les plus fortes.

De même les variations de NaCl, de phosphore, ou celles de la densité ne nous donnent pas l'explication des variations de la toxicité.

Tableau comparatif de la toxicité pour le lapin, la nature et la composition de quelques exsudats pathologiques des séreuses.

OBSERVATIONS	DIAGNOSTIC	TOXICITÉ pour 1 kgr. de lapin	ANALYSE CHIMIQUE				
			Densité	Albumines	Fibrine	Phosphates	NaCl
I	Pleurésie tuberculeuse	21	1020	29	0,09	0,18	6,8
II	Id.	22	1020	»	»	»	»
III	Id.	36	1017	36	0,14	0,17	6,3
IV	Id.	33	1022	44	0,42	0,13	7,5
V	Id.	26	1014	36	0,72	0,11	6,8
VI	Id.	20	1019	50	0,24	0,18	5,6
VII	Pleurésie fibrineuse	144	1016	40,8	0,16	0,13	4,9
VIII	Pleurésie chez un brightique	30	»	»	»	»	»
IX	Id. 1°	42	1013	29,3	0,08	0,15	6,2
	Id. 2°	42	1017	29,1	0,06	0,19	8,17
X	Id.	20	1011	11,5	traces	0,16	5
XI	Pleurésie chez un lymphadénique	45	»	»	»	»	»
XII	Id. sarcome.	121	»	»	»	»	»
XIII	Ascite de péritonite tuberculeuse	39	1018	25,8	0,07	0,12	6,5
XIV	Id.	81	1017	1,8	»	»	»
XV	Id. ?	24	1021	37,4	traces	»	»
XVI	Id. ?	38	»	»	»	»	»
XVII	Ascite cirrhose	96	1010	12,6	traces	0,18	4,6
XVIII	Id.	71	»	»	»	»	»
XIX	Id.	125	»	»	»	»	»
XX	Id.	134	»	»	»	»	»
XXI	Ascite sarcome ovaire	135	1006	2,5	?	»	0,35

Lyon, 15 juin 1900.

Travaux du laboratoire de pharmacodynamie et de thérapie de l'Université de Gand.

21. La toxicité diachronique de quelques composés cyanogénés

PAR

J. F. HEYMANS et Paul MASOIN (1).

Dans les expériences que nous avons l'honneur de communiquer aujourd'hui, nous abordons une question pharmacodynamique très peu étudiée jusqu'ici d'une manière systématique et dont la solution générale contribuera, nous semble-t-il, à éclairer le mécanisme intime de l'action toxique, spécialement celui de l'accumulation et de l'accoutumance.

Nous nous sommes demandé avec quelle fréquence et pendant combien de temps une dose subtoxique d'un poison cyanogéné (2) pouvait être répétée sans provoquer d'intoxication. En d'autres termes, nous avons étudié l'intoxication chronique, ou ce qu'on pourrait appeler plus exactement la toxicité diachronique de ces poisons, en prenant comme types le cyanure de potassium (KCN), le nitrile malonique ($CN\text{-}CH_2\text{-}CN$) et le nitrile succinique ($CN\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CN$), administrés en solutions aqueuses par voie hypodermique au lapin.

La dose simplement mortelle en injection hypodermique de KCN *calculé en* HCN est de 2 à 3 mgr. par kilogramme de lapin, et elle tue en moyenne endéans quelques minutes; la dose simplement toxique par

(1) Extrait du Bulletin de l'Académie royale de médecine de Belgique, séance du 31 mars 1900.

(2) Cf. Arch. intern. de Pharmacod. et de Thér., vol. III, pp. 77 et 359; vol. V, p. 161; vol. VII, p. 11.

kilogramme de cet animal — dans le traitement symptomatique, la dose simplement toxique dans ses limites inférieures est en même temps la dose médicinale — est comprise entre cette dose mortelle et environ 1 mgr.; la dose simplement toxique empoisonne déjà manifestement après quelques minutes, mais après trente minutes environ l'état normal semble s'être complètement rétabli. Enfin la dose subtoxique, c'est-à-dire la dose qui ne provoque apparemment aucun symptôme, est inférieure à 1 mgr.

TABLEAU I.

Numéros	KCN par kilogramme et par heure en mgr.	Mode d'administration — doses par heure	KCN total administré par kgr. en mgr.	Durée de l'expérience	RÉSULTATS à la fin de l'expérience
1	3,0	12	3,0	1 heure	Sympt. d'empois. Mort.
2	2,0	4	3,0	1 h. 30'	» »
3	1,5	12	4,5	3 heures	» » Mort.
4	1,2	4	3,3	2 h. 45'	» »
5	1,0	2	3,0	3 heures	Pas de symptômes.
6	1,0	2	4,5	4 h. 30'	Symptômes d'empois.
7	0,82	3	2,9	3 h. 30'	Pas de symptômes.
8	0,54	3	2,09	3 h. 30'	» »
9	0,52	2	3,9	7 h. 30'	Symptômes d'empois.
10	0,45	2	3,6	8 heures	Pas de symptômes.
11	0,41	2	3,89	9 h. 30'	» »
12	0,33	2	3,1	9 h. 30'	» »

Expérience I. — La dose simplement mais sûrement mortelle de KCN (calculé en HCN) étant de 3 mgr. par kilogramme d'animal, nous avons fractionné cette dose en douze parties et injecté toutes les cinq minutes une partie. Or, l'intoxication débute au bout de la première heure et, quoique l'administration ait été arrêtée, l'animal meurt. Donc la dose simplement mortelle en une fois l'est également lorsqu'elle est fractionnée en douze parties administrées de cinq en cinq minutes. La désintoxication physiologique n'intervient ni assez rapidement ni assez énergiquement pour élever sensiblement en une heure la dose mortelle; il y a ici, du moins en partie, accumulation de l'action toxique immédiate des doses fractionnées. Comme KCN est un des poisons dont l'action apparaît et disparaît le plus rapidement, nous en déduisons qu'aucun poison ou médicament ne peut jamais être administré en une heure jusqu'à concurrence de la dose mortelle sans provoquer un empoisonnement fatal; en d'autres mots, l'action des diverses doses administrées endéans une heure s'additionne

toujours et il n'y a pas de poison qui endéans une heure ne provoque le phénomène d'accumulation. Toutefois, les poisons volatils donnés en inhalation font probablement exception à cette règle.

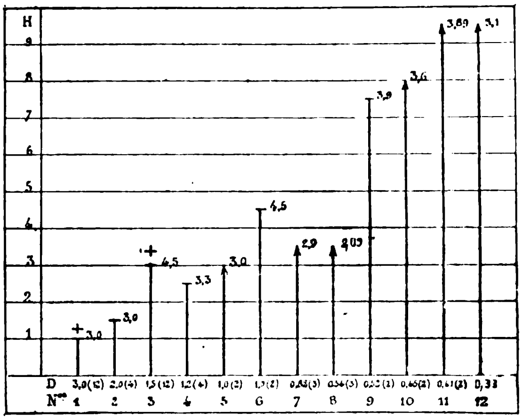


Fig. 1. — Représentation graphique des expériences du tableau I.

Expériences II et III. — Mais l'influence de la désintoxication rapide de KCN se manifeste déjà dans les expériences II et III : la dose de 2 mgr. par heure et par kilogramme donnée en quatre doses peut être continuée pendant une heure et demie, et celle de 1,5 mgr. par heure et par kilogramme en douze doses pendant trois heures. Le lapin de l'expérience III, qui a reçu au total 4,5 mgr. par kilogramme, meurt. La désintoxication n'atteint donc pas 1,5 mgr. par kilogramme et par heure.

Expérience IV. — En diminuant le nombre de doses, mais en élevant celles-ci, la toxicité diachronique, loin de diminuer, semble augmenter : ainsi, le lapin de l'expérience IV, auquel on administre en quatre fois 1,2 mgr. seulement par kilogramme et par heure, présente des phénomènes d'empoisonnement au bout de deux heures trois-quarts, alors que le lapin de l'expérience III supportait 1,5 mgr. en douze doses pendant trois heures. Des expériences II, III et IV on peut déduire que la dose maximale de KCN supportée par heure et par kilogramme est d'autant plus grande qu'elle est donnée par doses plus fractionnées ; le maximum de modification chimique avec le minimum de réaction fonctionnelle s'obtient en infusant en quelque sorte le poison d'une manière continue.

Expériences V et VI. — La dose de 1 mgr. par kilogramme et par heure en deux fois est supportée sans accidents pendant trois heures (exp. V),

mais provoque encore une intoxication au bout de quatre heures et demie (exp. VI).

EXPÉRIENCES VII et VIII. — Les doses de 0,80 mgr. et 0,54 mgr. par heure et par kilogramme injectées en trois fois peuvent être données pendant trois heures et demie sans déterminer des accidents.

Comme le démontrent les expériences V, VI et VII, la dose sûrement mortelle de 3 mgr. peut donc être administrée dans l'intervalle de trois à quatre heures sans provoquer aucun symptôme extérieur d'empoisonnement. Mais la sensibilité de l'animal au poison s'est accrue manifestement.

EXPÉRIENCE IX. — Ainsi, l'animal de l'expérience IX, recevant par heure et par kilogramme seulement 0,52 mgr. en deux fois, présente des symptômes après sept heures et demie; en d'autres mots, la désintoxication par heure et par kilogramme n'atteint pas encore tout à fait 0,52 mgr., soit environ un cinquième de la dose mortelle.

EXPÉRIENCE X. — Par contre, la dose de 0,45 mgr. par heure et par kilogramme injectée en deux fois, peut être administrée pendant huit heures consécutivement sans que, à aucun moment, l'animal, qui a reçu au total 3,6 mgr. par kilogramme, paraisse empoisonné.

EXPÉRIENCES XI et XII. — De même, la dose de 0,41 mgr. par heure et par kilogramme, donnée en deux fois, peut être continuée pendant neuf heures et demie sans que l'animal ne présente, ni pendant ni après l'expérience, aucun symptôme d'empoisonnement; et pourtant, il reçoit, au total, 3,89 mgr. par kilogramme, soit une fois et demie la dose mortelle. *A fortiori,* on comprend que la dose de 0,33 mgr. par heure et par kilogramme est supportée pendant neuf heures et demie sans provoquer d'accidents (exp. XII).

Le pouvoir désintoxicant physiologique du lapin vis-à-vis de KCN calculé en HCN est donc de 0,4 à 0,5 mgr. par kilogramme et par heure, et cela pendant une dizaine d'heures au moins; d'après cela, la dose maximale en vingt-quatre heures serait donc d'environ cinq fois la dose simplement mortelle.

Mais on peut se demander si l'on pourrait administrer indéfiniment (vingt-quatre heures, quarante-huit heures, etc.) la dose de 0,45, de 0,41 ou même de 0,31 mgr. par heure et par kilogramme. L'expérience IX démontre que la dose de 0,52 mgr. provoque encore de l'empoisonnement au bout de sept heures et demie; dès lors, il est probable que la dose de 0,45 ou de

0,41 mgr. suffisamment répétée finirait également par déterminer des symptômes, par exemple au bout de douze à quinze heures; même la dose de 0,33 mgr. par heure et par kilogramme déterminerait encore finalement, croyons-nous, un empoisonnement. Toutefois, chez l'animal qui se nourrit et qui assimile, la réintégration nutritive agit en sens inverse de l'action toxique et cela spécialement au point de vue du soufre en tant qu'élément constitutif des albumines organisées et par là en tant que contrepoison. La courbe de la toxicité diachronique décrit donc une parabole qui n'atteint pas l'ordonnée élevée au point de l'abscisse considérée comme zéro dose (fig. 2).

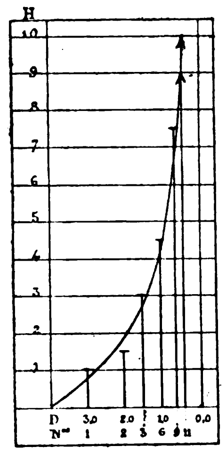


Fig. 2.

La dose simplement mortelle de nitrile malonique par kilogramme en injection hypodermique (et même en injection intraveineuse) est de 6 à 6,5 mgr. par kilogramme. La dose toxique minimale provoquant des symptômes fonctionnels d'intoxication est d'environ 1,5 mgr.

TABLEAU II.

Numéros	$CN\text{-}CH_2\text{-}CN$ par kilogramme et par heure en mgr.	Mode d'administration — doses par heure	$CN\text{-}CH_2\text{-}CN$ total administré par kgr. en mgr.	Durée de l'expérience	RÉSULTATS à la fin de l'expérience
1	2,0	1	2,0	30 min.	Accidents.
2	1,5	1	1,5	30 min.	»
3	1,44	1	9,7	6 h. 15'	»
4	1,20	1	7,2	6 heures	»
5	2,0	10	8,3	4 h. 10'	»
6	1,86	4	5,28	3 h. 15'	»
7	1,8	2	16,2	9 heures	»
8	1,55	4	9,3	6 heures	»
9	1,32	2	13,2	10 heures	Pas d'accidents.

Expériences I et II. — En effet, les animaux des expériences I et II, recevant en une fois respectivement 2 milligrammes et 1,5 mgr. par kilogramme, présentent de l'accélération respiratoire et de la vaso-dilatation auriculaire après trente minutes.

Expériences III et IV. — Par contre, les doses de 1,44 et 1,20 mgr. peuvent être répétées d'heure en heure sans faire apparaître aucune

manifestation toxique, si ce n'est au bout de six heures. Le pouvoir désintoxicant par heure est donc manifestement inférieur au quart de la dose mortelle. Si les doses de 1,44 et 1,20 répétées toutes les heures finissent par provoquer l'intoxication, ce n'est pas uniquement parce que

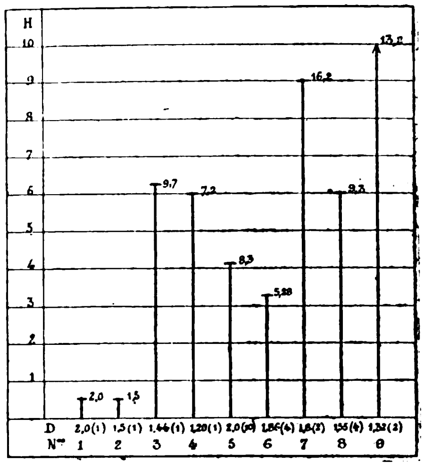


Fig. 3. — Représentation graphique des expériences du tableau II.

les actions de chaque dose s'additionnent, mais parce que l'organisme devient de plus en plus sensible.

EXPÉRIENCES V et VI. — En effet, si la dose de 2 mgr. et de 1,5 mgr. par kilogramme donnée en une fois provoque sûrement des symptômes d'intoxication, par contre les doses de 2 mgr. et 1,8 mgr. par kilogramme données en dix fois ou en quatre fois par heure ne déterminent les premiers symptômes qu'au bout de quatre heures environ. D'autre part, si après une demi-heure une dose de nitrile malonique voisine de la dose subtoxique ne provoque pas d'intoxication, celle-ci n'apparaîtra plus, et si elle apparaît endéans une demi-heure, elle aura disparu endéans une heure. En d'autres mots, l'évolution de l'intoxication apparente s'achève endéans une heure; c'est ce qui explique que les doses toxiques de 2 mgr. et 1,86 mgr., données en doses fractionnées, peuvent être continuées pendant des heures sans déterminer l'intoxication, mais celle-ci finit par apparaître pour la raison indiquée plus haut.

EXPÉRIENCES VII, VIII et IX. — Les doses de 1,8 mgr. et de 1,55 mgr. par kilogramme et par heure provoquent encore des accidents après neuf et six heures, tandis que la dose de 1,32 mgr. par kilogramme et par heure donnée en deux fois peut être continuée pendant dix heures sans déter-

miner aucun symptôme d'intoxication ni pendant ni après l'administration. En dix heures, la dose de 13,2 mgr. par kilogramme peut donc être injectée sans accidents; en d'autres mots, l'animal supporte en dix heures deux fois la dose mortelle, et la dose maximale en vingt-quatre heures serait donc d'environ cinq fois la dose mortelle. Le pouvoir désintoxicant physiologique du lapin à l'égard du nitrile malonique est donc à peu près le même que celui à l'égard du cyanure de potassium.

Rapprochons ce résultat du pouvoir antitoxique diachronique de l'hyposulfite de soude à l'égard du nitrile malonique. En dehors de tout contrepoison, on peut, comme nous venons de le voir, incorporer à l'organisme en cinq heures la dose mortelle de $CN\text{-}CH_2\text{-}CN$; en imprégnant préalablement l'organisme par l'hyposulfite, on peut injecter d'emblée huit à neuf fois la dose mortelle, soit environ 55 mgr. par kilogramme, et l'animal reste parfaitement normal.

Nous plaçant dans les conditions les plus favorables à l'action antitoxique de l'hyposulfite, nous avons déterminé au bout de combien de temps la dose maximale de nitrile malonique désintoxiquée peut être répétée. Or, des multiples expériences que nous avons instituées sur cet objet, il résulte que la dose maximale désintoxiquée ne peut être répétée impunément qu'après quarante heures environ; donc avec le concours de ce contre-poison l'organisme ne supporte en quarante heures qu'environ huit à neuf fois la dose mortelle, soit en cinq heures la dose simplement mortelle. On arrive ainsi à cette conclusion que l'hyposulfite de soude, incontestablement efficace comme contre-poison préventif et curatif, ne diminue pas la toxicité diachronique de ce poison et ne permet pas à l'organisme d'en absorber davantage dans un laps de temps prolongé. En résumé, la toxicité diachronique, la limite supérieure du pouvoir antitoxique de l'hyposulfite, l'absence d'action de l'hyposulfite sur la toxicité diachronique (et je pourrais encore ajouter la limite du pouvoir d'absorption des cellules à l'égard de ce poison) sont autant de faits qui peuvent avoir un lien commun, mais dont la nature nous échappe encore.

Le nitrile succinique est un composé chimique stable, qu'on obtient facilement à l'état pur et dont les solutions se conservent sans s'altérer. Nonobstant, ce poison injecté à des animaux, même par voie intraveineuse, présente une assez grande variation de toxicité d'un individu à l'autre. Nous avons évalué à 35 mgr. la dose mortelle par kilogramme de lapin; mais si l'on expérimente sur des lapins de provenance diverse et soumis à des régimes variés, ou seulement à des moments différents de la journée, on trouve que la dose mortelle est tantôt plus élevée, tantôt moins élevée.

La grande variation de toxicité du nitrile succinique chez le chien — animal qu'il est impossible de se procurer dans des états comparables — ressort manifestement des expériences que nous avons publiées précédemment. Cette toxicité variable explique les résultats du tableau III et démontre en même temps que l'organisme présente normalement des modifications chimiques qui influent sur la toxicité de ce poison.

TABLEAU III.

Numéros	$CN\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CN$ par kgr. et par heure en mgr.	Mode d'administration — doses par heure	$CN\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CN$ total administré par kgr. en mgr.	Durée de l'expérience	RÉSULTATS à la fin de l'expérience
1	8,0	6	24,0	3 heures	Pas d'accidents. Mort.
2	7,8	2	27,3	3 h. 30'	Accidents. Mort.
3	6,7	2	40,2	6 h. 30'	» »
4	5,0	2	35,0	7 h. 30'	» »
5	5,0	2	37,5	7 h. 15'	» »
6	4,5	2	31,5	7 h. 15'	» »
7	4,0	4	28,0	7 heures	» »
8	3,75	2	30,0	8 »	Pas d'accid. Survie.

D'autre part, le nitrile succinique est un poison à action lente, irrégulière et intermittente, tuant après des heures et même après des jours. La cause de toutes ces modalités est inconnue. Néanmoins, au point

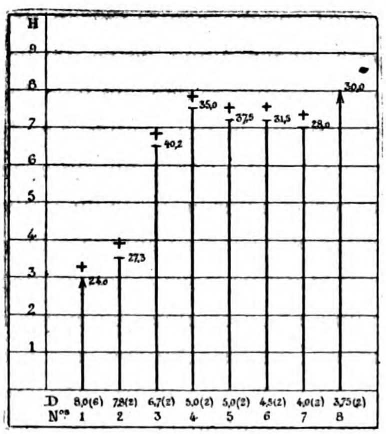


Fig. 4. — Représention graphique des expériences du tableau III.

de vue de l'action toxique diachronique, il ressort des expériences ci-dessus que la désintoxication joue à peine un rôle endéans six à 8 heures. En effet, des huit animaux injectés, un seul n'a pas présenté d'intoxication et

est resté en vie : c'est celui de l'expérience VIII; tous les autres, même celui de l'expérience I qui n'a reçu que 24 mgr. par kilogramme, succombent dans la suite. Comme l'intoxication du nitrile succinique n'a pas évolué endéans ce laps de temps, les accidents et la mort de ces animaux sont dus à une addition de l'action immédiate des doses partielles. Nous avons ici manifestement une accumulation des actions toxiques directes. Que dans le cas présent il ne s'agit pas d'une intoxication répétée et terminée, ayant augmenté la sensibilité de l'animal, cela ressort encore du fait que l'urine des animaux morts ne renferme le plus souvent pas encore de sulfocyanure.

A la lumière de ces faits, considérons un moment d'une manière générale les phénomènes connus sous le nom d'accumulation et d'accoutumance. L'accumulation s'explique, dans les traités classiques, par addition d'actions ou par addition de doses. Dans les expériences ci-dessus, il ne peut être question d'une addition de doses : l'absorption sous-cutanée, loin d'augmenter, doit plutôt tendre à diminuer; la diminution de l'élimination ne peut non plus être invoquée, puisque le poison se transforme dans l'organisme en une substance inoffensive. En général, à part certains états pathologiques, l'accumulation des doses, si souvent invoquée pour expliquer l'apparition brusque de symptômes toxiques, est très rare, d'après nous, si tant est qu'elle intervienne dans le mécanisme de l'accumulation proprement dite.

L'addition de l'action toxique directe ou immédiate se produit manifestement si les doses fractionnées sont suffisamment rapprochées; tel est le cas dans l'expérience I du tableau I, dans les expériences V et VI du tableau II et dans les expériences I à VII du tableau III. Mais l'addition de l'action toxique proprement dite ne peut plus être invoquée lorsque les doses sont très espacées, ou même ne sont répétées que toutes les vingt-quatre heures; dans ces cas, la dose ou les doses précédentes n'agissent plus, mais, par le fait d'avoir agi, par l'intoxication qu'elles ont provoquée, elles ont, comme on dit d'une manière générale, affaibli l'organisme; elles ont diminué son pouvoir de résistance, son état réfractaire, son immunité à l'égard du poison. Il y a une intoxication chronique ou une *accumulation d'actions consécutives*. Mais cette action consécutive n'est pas en réalité toxique : chaque dose du composé cyanogéné, quelque petite qu'elle soit, enlève une certaine quantité du sulfure basique, diminue ainsi les moyens de défense de l'organisme et augmente sa sensibilité à l'égard du poison, en d'autres mots, l'accumulation doit, dans ces cas, s'expliquer par une diminution du pouvoir désintoxicant. Si l'organisme,

à la suite de doses répétées, pouvait refaire rapidement une quantité surnormale de composés sulfurés basiques, il acquerrait une résistance plus grande à l'égard des poisons cyanogénés; il y aurait de l'accoutumance et, jusqu'à un certain point, de l'immunité. D'après FILEHNE, tout poison donné à doses répétées d'une manière adéquate déterminerait l'accoutumance; d'après nos expériences, cela ne paraît pas être le cas pour les poisons cyanogénés, en particulier pour le nitrile malonique : la dose légèrement toxique, répétée tous les jours pendant des semaines, provoque toujours au moins le même degré d'intoxication.

Gand, 1 juillet 1900.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR ARMAND GAUTIER.

Propriétés physiologiques des nitriles à fonction complexe

PAR

EDMOND FIQUET

Docteur-es-sciences, Chef des travaux de chimie biologique à la Faculté de Médecine de Paris.

L'acide cyanhydrique et ses dérivés ont eu autrefois une grande vogue en thérapeutique, mais leur emploi paraît maintenant s'être ralenti. Cependant les résultats obtenus sont suffisamment encourageants pour tenter d'en approfondir l'étude.

La cause de leur insuccès doit être recherchée dans leur grande toxicité et leur faible stabilité qui en rendent les effets dangereux et inconstants. Un certain nombre a été étudié au point de vue physiologique et nous ne savons encore rien sur l'action de leurs dérivés à fonction complexe.

Les espèces chimiques qui rentrent dans cette classe s'appellent *nitriles*, ils sont caractérisés par certaines propriétés que l'on interprète par l'existence d'un groupement CAz, l'acide cyanhydrique HCAz est par conséquent le premier terme de la série.

Il vient évidemment à l'esprit qu'il peut exister dans une molécule d'autres fonctions que la fonction nitrile qui pourront altérer les propriétés dues à la présence de ce groupe CAz.

C'est dans le but de rechercher les modifications physiologiques introduites dans la molécule d'un nitrile par différentes substitutions amenant de nouvelles fonctions que j'ai entrepris ce travail sur l'action physiologique des nitriles à fonction complexe.

D'une façon générale les nitriles sont plus ou moins toxiques.

L'acide cyanhydrique est le plus énergique de ceux qui sont connus, son étude au point de vue physiologique a été faite par CLAUDE BERNARD (1), HOPPE-SEYLER (2), GEPPERT (3), NOTHNAGEL et ROSSBACH (4), GRÉHANT (5), PREYER, etc.

Il en résulte que même à dose très faible (moins de 0,5) l'acide cyanhydrique est un poison violent, il agit sur la respiration et provoque des convulsions et de la paralysie.

A dose infinitésimale, c'est un médicament qui paraît produire des effets thérapeutiques remarquables, il constitue un bon antispasmodique et un précieux antipyrétique (LUTON DE REIMS, SOULIER); il agit avec succès dans les cas de rhumatisme articulaire aigu et de pneumonie. De plus, il possède des propriétés antiseptiques incontestables et n'a pas d'action nuisible sur la peptonisation.

D'autres nitriles ont été l'objet d'études (6) très-intéressantes de la part de HEYMANS et MASOIN (7) qui ont étudié certains dinitriles en faisant ressortir leur grande toxicité et l'action antidote de l'hyposulfite de soude.

LANG (8) étudie l'élimination de nitriles qui ont été ingérés par la voie gastrique et constate que c'est surtout à l'état de sulfocyanure alcalin qu'il les retrouve dans l'urine.

VERBRUGGE (9) met en évidence la grande toxicité des nitriles normaux et l'action antidote de l'hyposulfite de soude signalée par HEYMANS et MASOIN et comme LANG il retrouve dans l'urine les caractères des sulfocyanures.

Parmi les différentes expériences physiologiques qui ont été faites sur ce sujet, quelques unes me paraissent susceptibles d'objections sur le point de départ. Certaines d'entr'elles ont été faites avec des produits achetés dans

---

(1) CLAUDE BERNARD : Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses.

(2) HOPPE-SEYLER : Physiologische Chemie.

(3) GEPPERT : Schmidt's Jahresbericht, Bd. 224, 1889, p. 136.

(4) NOTHNAGEL et ROSSBACH : Nouveaux élements de matière médicale et thérapeutique.

(5) GRÉHANT : Bulletin de l'Académie de Médecine, 18 févr. 1890. — Archives de Physiol., 1890.

(6) FIQUET : Voir une première communication. Comptes Rendus de l'Academie des Sciences, 1900.

(7) HEYMANS et MASOIN : Archives internationales de Pharmacodynamie, 1898.

(8) LANG : Archiv für experim. Pathologie und Pharmacologie, 1894.

(9) VERBRUGGE : Archives internationales de Pharmacodynamie, 1899.

des maisons de commerce sans que nous soyons renseignés d'une façon précise sur la manière dont ils ont été obtenus. Je ne doute pas que les auteurs n'aient vérifié la pureté chimique de leurs produits avant de les expérimenter et qu'ils se soient assurés qu'ils répondaient bien aux constantes chimiques admises, mais je ferai observer que ce degré de pureté peut être dans bien des cas insuffisant pour des expériences physiologiques. Des traces de un millième d'un corps étranger ne nous gênent généralement pas dans nos réactions chimiques, elles peuvent ne pas faire varier le point de fusion si l'impureté possède un point de fusion voisin et c'est encore plus délicat pour le point d'ébullition d'un liquide. Si plus tard on trouve des contradictions avec des expériences faites avec un corps préparé dans de meilleures conditions, comment pourrons-nous savoir quelle était l'impureté si nous ne connaissons pas le manuel opératoire exact qui avait donné naissance au corps soumis à l'expérience et si nous ne pouvons rapporter à une autre espèce chimique déterminée, tant de travaux aussi péniblement accumulés? Il serait à craindre alors qu'il n'en reste rien.

Nous ne saurions donc être trop rigoureux dans la pureté de nos produits et il serait bon lorsqu'il est possible de vérifier les propriétés d'un corps en les soumettant au contrôle de nouvelles expériences faites avec le même produit obtenu par un procédé différent. C'est probablement la raison pour laquelle j'obtiens des divergences dans mes résultats avec ceux qui ont déjà été publiés (1).

Nitriles saturés normaux.

Les nitriles saturés à chaîne normale sont représentés par l'acétonitrile et ses homologues supérieurs.

Ce sont des corps qui par hydratation se transforment d'abord en amides, puis en sels ammoniacaux.

La série des nitriles dont nous commençons l'étude, correspond aux sels ammoniacaux de la série normale des acides gras saturés acétique, propionique, butyrique, etc.

ACÉTONITRILE.

L'Acétonitrile que nous avons employé dans les expériences qui suivent a été obtenu de deux façons différentes :

(1) Cette remarque ne vise pas le travail de HEYMANS et MASOIN, dont les expériences ont été faites avec les nitriles préparés par L. HENRY. Comptes Rendus de l'Acad. des Sciences, 1885.

1° par déshydratation de l'acétamide;

2° par décomposition vers 170° de l'acide cyanacétique.

Le premier de ces procédés est suffisamment connu pour que nous n'insistions pas sur les détails, mais la préparation au moyen de l'acide cyanacétique est relativement nouvelle.

On savait bien qu'on pouvait obtenir de l'acétonitrile par décomposition pyrogénée de l'acide cyanacétique, mais on ne l'avait jamais obtenu en assez grande quantité pour faire des expériences physiologiques.

L'acétonitrile ainsi préparé contient de l'acétamide et divers produits de condensation, il doit être purifié par distillation fractionnée et par l'ébullition avec l'acide azotique(1), on déssèche ensuite et on rectifie à 82°. Les rendements sont peu élevés.

Propriétés physiologiques de l'acétonitrile.

On a beaucoup exagéré la toxicité de l'acétonitrile. On a même rapporté des expériences dans lesquelles celle-ci serait exprimée par le chiffre de 3 centigr. par kilogramme d'animal, ce qui indiquerait une toxicité analogue à celle de l'acide cyanhydrique.

En réalité, comme nous allons le montrer dans les expériences qui suivent, cette toxicité est beaucoup moins vive lorsque l'on opère avec des produits purs et il faut conclure que les auteurs qui ont indiqué un degré d'activité si redoutable s'étaient servis probablement d'un produit souillé d'acide cyanhydrique.

13 mars 1900. Cobaye mâle. Poids : 690 gr.

Injection intrapéritonéale de 0,2 c.c. (0,16 centigr.) par kilogramme d'animal d'acétonitrile en solution aqueuse au tiers.

5 h. Aussitôt après l'injection, les pupilles se dilatent légèrement, l'animal est un peu agité.

5 h. 15'. L'animal revient à l'état normal, prend la nourriture qu'on lui donne, puis ne paraît plus impressionné.

14 mars 1900. Cobaye mâle. Poids : 610 gr.

Injection intrapéritonéale de 0,5 c.c. (0,40 gr.) par kilogramme d'animal d'acétonitrile en solution aqueuse au tiers.

2 h. 10'. Immédiatement après l'injection, les pupilles se dilatent.

L'animal est d'abord agité, puis paraît inquiet, se pelotonne sur lui-même et reste dans l'immobilité. Par moments, on observe quelques contractions musculaires, il retombe ensuite dans l'immobilité.

2 h. 20'. Respiration irrégulière. Somnolence, le train de derrière est légèrement paralysé.

---

(1) Procédé de purification indiquée par le professeur ARMAND GAUTIER.

2 h. 30'. La paralysie du train de derrière s'accentue, la respiration est plus irrégulière et plus pénible.

L'animal veut faire quelques pas, mais il tombe sur le côté, il se relève quelques secondes après.

Contractions musculaires séparées par des alternatives de prostration.

3 h. A partir de ce moment, les phénomènes s'amendent considérablement, la respiration se régularise, la paralysie disparaît graduellement et l'animal revient rapidement à la santé.

Un grand nombre d'expériences à des doses supérieures ont été faites sur des cobayes en injection intrapéritionéale, je me bornerai à en indiquer quelques unes sans les décrire.

13	mars.	Poids :	600	gr.	0,5	c.c.	par	kilogr.	d'animal.	Agitation, dyspnée. Survie.
15	»	»	685	»	0,5	»	»	»	»	Id.
14	»	»	550	»	1	»	»	»	»	Dyspnée, paralysie. Survie.
15	»	»	590	»	1	»	»	»	»	Id., id. Mort le lendemain.
					1,15	»	»	»	»	Survie.

Lorsqu'on porte la dose à 1,20 gr. par kilogramme d'animal, on produit des phénomènes plus accentués que nous allons décrire dans l'expérience qui suit :

21 mars 1900. Cobaye mâle. Poids : 650 gr.

Injection intrapéritonéale de 1,50 c.c. (1,20 gr.) par kilogramme d'animal, en solution aqueuse au tiers.

4 h. 20'. Aussitôt après l'injection, l'animal est agité, ses pupilles sont dilatées.

Une minute environ après l'injection, il est inquiet, sa démarche est mal assurée, il se pelotonne sur lui-même, garde l'immobilité, par moments ses muscles du cou se contractent involontairement, d'où il résulte un mouvement de va et vient de la tête. La respiration est pénible.

4 h. 50'. L'état de l'animal devient plus mauvais, le train de derrière est paralysé, la respiration est irrégulière et très-pénible, il est en état de somnolence, de prostration et de stupeur profonde.

5 h. L'état devient très-sérieux. Insensibilité à la pression.

7 h. La respiration se ralentit considérablement.

Meurt dans la soirée.

Une autre expérience a été faite avec 1,75 c.c. (1,40 gr.) par kilogramme d'animal sur un cobaye pesant 610 gr., on observe la même succession de symptômes, mais la mort arrive 2 h. 30' après l'injection.

La toxicité de l'acétonitrile est donc voisine de 1,40 gr. par kilogramme d'animal pour le cobaye.

On arrive au même résultat chez le lapin par la voie intraveineuse, l'action est semblable mais elle est plus rapide.

21 mars 1900. Lapin mâle. Poids : 2500 gr.

Injection intraveineuse de 1,5 c.c. (1,20 gr.) par kilogramme d'animal, en solution aqueuse au tiers.

Température avant l'expérience : 40° rectale.

3 h. 15'. Aussitôt après l'injection, les pupilles se dilatent, l'animal est en proie à la dyspnée la plus vive, il tombe sur le côté, se relève brusquement, les muscles du cou se contractent énergiquement. La cornée est rouge, congestionnée ; exophthalmie.

Quelques minutes après la respiration se ralentit, l'animal est en état de stupeur, il meurt un quart d'heure après l'injection, avec des symptômes d'asphyxie.

Avec une dose un peu moins élevée, on peut plus facilement suivre les différentes phases de l'intoxication.

21 mars 1900. Lapin mâle. Poids : 2220 gr.

Injection intraveineuse de 1,25 c.c. (1 gr.) d'acétonitrile, en solution aqueuse au tiers.

3 h. 50'. Pendant l'injection l'animal présente de l'exophthalmie, la cornée se congestionne et rougit.

Après l'injection, on observe de la dilatation pupillaire, de l'irrégularité de la respiration, de la somnolence, de la paralysie du train de derrière.

4 h. 15'. L'état général s'amende, la paralysie disparait, la respiration est moins gênée.

4 h. 50'. L'animal est toujours pelotonné sur lui-même, il est inquiet.

Il meurt dans la nuit.

D'après les expériences que je viens de décrire, on voit que l'acétonitrile agit plus énergiquement, comme on devait s'y attendre d'ailleurs, par la voie intraveineuse que par la voie intrapéritonéale, la dose toxique est supérieure et voisine de 1 gr. par kilogramme d'animal.

Les symptômes d'intoxication chez les lapins et les cobayes sont de trois ordres. C'est d'abord une période de dyspnée et d'irrégularité respiratoire pendant laquelle la pupille est dilatée. Dans une seconde phase l'animal est pelotonné, somnolent et cet état est entrecoupé par des convulsions plus ou moins fréquentes. La paralysie arrive en dernier lieu, elle commence par le train de derrière, elle est plus ou moins nette suivant la dose, en même temps l'irrégularité de la respiration s'accentue, elle se ralentit et l'animal meurt en état d'asphyxie. Lorsque la dose injectée n'est pas mortelle, la température de l'animal baisse quelques heures après l'expérience.

Ces caractères rapprochent l'intoxication par l'acétonitrile de celle de l'acide cyanhydrique, on retrouve dans le premier les mêmes symptômes qui ont été décrits par CLAUDE BERNARD et ORFILA. Il en résulte donc que comme l'acide cyanhydrique, l'acétonitrile se conduit vis à vis de l'organisme comme un agent dyspnéique, convulsif et paralytique avec cette différence qu'il est environ vingt fois moins actif.

INFLUENCE DE LA SUBSTITUTION DU GROUPE COOH DANS LA MOLÉCULE DE L'ACÉTONITRILE.

Il faut aussi tirer cette conclusion des expériences qui viennent d'être décrites que dans l'acide cyanhydrique la substitution d'un groupe méthyle fait diminuer sa toxicité. Il devenait important de rechercher quelles modifications seraient apportées dans les propriétés physiologiques des nitriles par la substitution de différents autres groupements.

SCHMIEDEBERG(1), NENCKI et BOUTMY(2), BINET(3) dans une étude sur certains dérivés des phénols et de l'uréthane ont signalé que la présence du groupe carboxyle faisait diminuer la toxicité du phénol et du pyrogallol, il me paraissait probable que la toxicité des nitriles serait aussi atténuée et que je pourrais généraliser cette propriété du groupe carboxyle.

C'est dans ce but que j'ai étudié l'action physiologique de l'acide cyanacétique qui n'est autre que le dérivé carboxylé de l'acétonitrile.

Il était important non seulement d'obtenir un corps très pur, mais encore de le préparer en grande quantité car il permettait de produire l'acétonitrile.

On connaissait bien des procédés de préparation, celui de MÈVES et celui de TCHERNIAK, mais les rendements étaient faibles. Après différentes recherches dans cette voie je me suis arrêté au suivant qui rappelle le procédé de TCHERNIAK mais avec d'importantes modifications, qui me permettent de l'obtenir rapidement en grande quantité.

Préparation de l'acide cyanacétique.

Je dissous 5 kgr. d'acide monochloracétique dans 10 kgr. d'eau tiède. Je sature exactement par la soude, je divise ensuite le liquide en 5 parties égales et je fais chauffer chaque portion dans une très grande capsule avec 700 gr. de cyanure de potassium concassé. La réaction est vive, il y a production de chlorure de potassium et de cyanacétate de sodium. On sépare par décantation le chlorure alcalin de la partie liquide. Le liquide est évaporé jusqu'à consistance sirupeuse, on sépare de nouveau les chlorures alcalins qui se sont déposés. On verse la liqueur dans une terrine, on y ajoute des morceaux de glace de manière à maintenir constamment la température au dessous de 5° et on ajoute par petites portions 5 kgr. d'acide chlorhydrique à 1,10 de façon que la température

(1) SCHMIEDEBERG : Archiv für experim. Path. und Pharm., 1885.
(2) NENCKI et BOUTMY : Archiv für experim. Path. und Pharm., 1892.
(3) BINET : Revue médicale de la Suisse Romande, 1895.

ne s'élève pas sensiblement. On décante de nouveau et on concentre ensuite la liqueur dans le vide en ayant soin de ne pas dépasser 60 à 65° centigrades. Le liquide sirupeux résultant est une solution aqueuse concentrée d'acide cyanacétique. On l'épuise par l'éther, on dessèche l'éther sur du chlorure de calcium, on le distille et on introduit le résidu sous une cloche à vide en présence d'acide sulfurique concentré, l'acide cyanacétique se prend alors en quelques minutes en une masse cristalline compacte.

Pour l'avoir dans un état de pureté irréprochable, on reprend la masse par une petite quantité d'éther, puis on décante, on dissous ensuite le reste dans une quantité d'éther suffisante et l'on fait évaporer spontanément sous une cloche desséchée mais sans faire le vide. Des cristaux volumineux en forme de tablettes prennent naissance au sein du liquide, on peut les choisir, vérifier leur forme cristalline, puis les essorer à la trompe : il doit fondre à 69-70° centigr.

Cette préparation donne 70 % de rendement, elle permet de préparer rapidement plusieurs kilogrammes d'acide cyanacétique avec un prix de revient très peu élevé.

Expériences physiologiques avec l'acide cyanacétique.

L'acide cyanacétique est moins toxique que le nitrile acétique, il doit cette propriété, comme nous allons le voir, à la substitution du groupe COOH dans la molécule du nitrile.

Bien que la constitution de l'acide cyanacétique ne paraisse pas douteuse, j'ai cependant observé des actions chimiques secondaires qui montrent que l'étude chimique de ce corps n'est pas encore complètement terminée. Il en résulte qu'au point de vue physiologique, nous ne pourrons nous expliquer tous les phénomènes observés que lorsque notre étude chimique de cette question sera achevée.

13 mars 1900. Cobaye mâle. Poids : 575 gr.

Injection intrapéritonéale de 2,50 gr. d'acide cyanacétique par kilogramme d'animal (saturé par la soude) en solution aqueuse au tiers.

3 h. 10'. Immédiatement après l'injection, l'animal est agité, ses pupilles sont dilatées, sa démarche est mal assurée, elle est titubante, sa respiration est pénible et irrégulière.

3 h. 30'. L'animal garde l'immobilité, il reste pelotonné, état de stupeur. Le train de derrière est paralysé. Poussé avec le pied il ne réagit pas et tombe sur le côté.

4 h. 10'. Secousses du corps et de la tête entrecoupées de longs moments de calme. Convulsions.

4 h. 15'. L'animal tombe spontanément à terre sur le côté et reste dans cet état.

5 h. 15'. L'état général est mauvais, l'animal est dans l'immobilité, la respiration est très ralentie.

Le lendemain l'animal est trouvé mort, rien de particulier à l'autopsie si ce n'est de la congestion des viscères.

J'ai décrit cette expérience plutôt qu'une autre parce qu'elle montre bien l'action de l'acide cyanacétique, une dose plus forte ne nous eut pas permis d'analyser aussi complètement les symptômes produits. On voit d'autre part que la dose de 2,50 gr. ne paraît pas avoir été sensiblement toxique là où 1 gr. d'acétonitrile avait produit la mort.

Bien que dans l'expérience qui précède l'animal soit mort dans la nuit, on ne doit pas considérer cette dose comme la limite de toxicité, car dans d'autres expériences la mort n'est pas survenue avec de mêmes doses.

24 mars 1900. Cobayes mâles.

Poids :	645 gr.	Injection de	1,30 gr.	par	kilogr.		Symptômes atténués. Survie.
»	575 »	»	1,50	»	»	»	Id.
»	590 »	»	3	»	»	»	Etat très-grave. Mort le lendemain.
»	570 »	»	3,50	»	»	»	Mort après 1 h. 15'.

Cette dose de 2,50 gr. n'a pas toujours amené la mort de l'animal, même en opérant par la voie intraveineuse. Dans ces conditions l'action est plus rapide, plus vive, mais l'énergie est la même ainsi que le prouvent nos expériences parmi lesquelles nous rapportons les deux suivantes :

20 mars 1900. Lapin. Poids : 2170 gr.

Injection intraveineuse de 2,50 gr. d'acide cyanacétique par kilogramme d'animal (saturé par la soude), en solution aqueuse au tiers.

La solution était récente et venait d'être préparée.

4 h. 15'. Aussitôt après l'injection, la pupille se dilate, on observe de l'exophthalmie, l'animal s'affaisse, se pelotonne sur lui-même, garde l'immobilité, la respiration est pénible et irrégulière.

Le train de derrière est paresseux.

Du sang très-rouge s'écoule de la plaie (plusieurs centimètres cubes), il n'est qu'imparfaitement coagulé après 10 minutes.

4 h. 50'. Urine abondamment, la dyspnée diminue et l'animal revient peu à peu à l'état normal.

Le lendemain l'émission d'urine était abondante mais troublée, chargée de phosphates et donnant avec le perchlorure de fer une coloration rouge, indice de la présence de sulfocyanures. Les jours suivants l'animal était bien portant.

D'après cette expérience la dose de 2,50 gr. par kilogramme d'animal n'a produit que des troubles insignifiants, mais si on porte la dose à 3 gr., même avec une solution récente, la mort arrive rapidement ainsi que le prouve l'expérience qui suit :

20 mars 1900. Lapin mâle. Poids : 2000 gr.

Injection intraveineuse de 3 gr. par kilogramme d'animal d'acide cyanacétique (saturé par la soude) en solution aqueuse au tiers.

Après l'injection des 9 premiers centimètres cubes, l'animal paraît gêné, il respire difficilement, mais se remet très-rapidement. On lui injecte alors le reste de la solution, l'injection est suivie d'une dyspnée très-vive. Mis à terre, ses muscles se contractent, la respiration est très-gênée, il fait des mouvements de la tête dans le but de la favoriser, celle-ci se ralentit et l'animal meurt en 5 minutes. Un courant de 250 milliampères est insuffisant pour le ranimer.

Les symptômes éprouvés par les animaux auxquels on a injecté l'acide cyanacétique ne me paraissent pas d'une constance rigoureuse, il m'est arrivé dans d'autres cas de ne pas provoquer la mort avec des doses supérieures à 3 gr., j'ai pensé que la molécule d'acide cyanacétique était susceptible de se transformer dans l'organisme sous certaines influences mal définies.

L'eau a certainement une action importante sur la constitution de ce corps, car si nous employons des solutions datant de quelques jours nous voyons apparaître des symptômes de toxicité beaucoup plus énergiques.

Voici entr'autres deux expériences qui montrent nettement le caractère très toxique de ces solutions :

20 mars 1900. Lapin mâle. Poids : 2320 gr.

Injection intraveineuse (veine marginale de l'oreille) de 3 gr. d'acide cyanacétique par kilogramme d'animal (saturée par la soude) en solution aqueuse au tiers.

Température avant l'expérience 38°9. La solution datait de 10 jours.

2 h. 15′. La moitié de la liqueur est à peine injectée que les pupilles se dilatent largement, les globes oculaire sortent de leurs orbites, la sécrétion lacrymale est abondante. Il tombe sur le train de devant, le museau sur la table (les animaux ne sont pas attachés pendant l'injection) mais cet état de chose ne dure qu'une minute environ, son état s'amende ensuite.

2 h. 17′. On injecte le reste de la liqueur : nouvelle exophthalmie, dyspnée. L'animal est pris de convulsions, se raidit, lève la tête, puis garde l'immobilité et paraît mourir à 2 h. 20′, mais la mort n'est qu'apparente, il fait de nouveau quelques efforts pour respirer, la pupille se retrécit brusquement et il meurt définitivement à 2 h. 22′.

20 mars 1900. Lapin mâle. Poids : 2020.

Injection intraveineuse de 1,30 gr. d'acide cyanacétique par kilogramme d'animal (saturée par la soude) en solution aqueuse au tiers.

Température rectale avant l'expérience 39°5. La solution datait de 10 jours.

L'animal, aussitôt après l'injection, a les plus grandes difficultés pour respirer ; il est pris de convulsions, se raidit et tombe sur le côté, il reste dans cet état pendant quelques minutes.

Puis les mouvements respiratoires deviennent de plus en plus rares et l'animal meurt un quart d'heure après l'injection.

Dans une autre expérience un lapin de 2000 gr. est mort dans des conditions analogues après avoir absorbé seulement 80 centigr. par kilogramme d'animal.

Nous pourrions encore en rapporter un grand nombre d'autres sur des cobayes, mais il me paraît inutile de le faire, car elles tendent toutes au même but, c'est-à-dire à prouver que l'acide cyanacétique n'est pas toxique lorsque sa solution vient d'être préparée, mais qu'elle devient au contraire extrêmement dangereuse lorsqu'elle a quelques jours d'existence.

Il faudrait maintenant en déterminer les raisons. Il apparaît logiquement qu'on doit attribuer cette variation dans les propriétés physiologiques à une altération chimique.

Deux hypothèses sont possibles.

Ou bien le groupe -CAz a subi une transposition moléculaire et s'est transformé en groupe carbylamine -Az = C, ou bien l'acide cyanacétique s'est transformé en un composé d'hydratation.

Toutefois le nouveau corps formé ne possède pas les propriétés d'un amide qui d'ailleurs logiquement devrait être moins toxique que l'acide cyanacétique. Il paraît plus probable que le groupe -CAz est devenu -Az = C par suite de transposition atomique. Ce nouveau corps étant très-instable, se retransformerait facilement en acide cyanacétique par évaporation de la solution.

Les carbylamines sont d'ailleurs généralement plus toxiques que les nitriles correspondants.

Il faut toutefois conclure de ces expériences que l'acide cyanacétique en solution nouvellement préparée est peu toxique et se conduit comme un nitrile en donnant naissance à des symptômes analogues à ceux de l'acétonitrile, c'est-à-dire la dilatation pupillaire, l'irrégularité de la respiration, les convulsions et la paralysie.

Nous allons maintenant abandonner cette série en nous réservant l'étude d'ailleurs commencée(1) des termes supérieurs et nous allons passer à celle des nitriles non saturés.

Nitriles non saturés normaux.

Les nitriles non saturés à chaîne normale sont représentés par le nitrile cinnamique ou crotonique et leurs homologues supérieurs.

Comme les nitriles saturés, ils se transforment par hydratation d'abord en amides, puis en sels ammoniacaux, mais ils peuvent fixer des éléments monovalents tels que les halogènes et l'hydrogène sans rien perdre de leur molécule primitive.

(1) LABUSSIÈRE : Thèse de Paris, 1900.

NITRILE CINNAMIQUE.

La série normale des nitriles non saturés est représentée par des corps qui répondent à la formule suivante :

$$R - CH = CH - CAz.$$

R étant un radical quelconque, monovalent.

Le premier terme de la série sera le nitrile cinnamique ou le nitrile crotonique suivant que la substitution sera faite par un radical phényl ou un radical méthyl.

Le nitrile cinnamique m'a paru présenter un intérêt plus immédiat pour plusieurs raisons.

D'abord, le nitrile cinnamique est plus stable que le nitrile crotonique, ce dernier se transformant avec une grande facilité en son isomère stéréochimique.

Ensuite, on connaît déjà plusieurs corps appartenant au groupe cinnamique qui sont employés en médecine et l'étude de ses dérivés peuvent nous amener à la découverte de médicaments précieux et à élucider le mécanisme de leur action.

Enfin, la substitution d'un groupe phényl permet d'introduire dans la même molécule une fonction phénolique en même temps qu'une fonction nitrile et les composés de ce genre avaient pour nous un certain intérêt.

Le nitrile cinnamique était connu comme un corps de préparation difficultueuse. KRUSS l'avait obtenu dans l'action du sulfocyanure de plomb sur l'acide cinnamique. ROSSUM a pu le préparer par l'action du perchlorure de phosphore sur la cinnamide. Mais ce sont plutôt des procédés de formation qui ne donnent naissance qu'à de très-petites quantités de produit et qu'il est bien difficile de purifier complètement.

J'ai eu recours à un procédé que j'ai déjà publié antérieurement (1) et qui me permet de l'obtenir en aussi grande quantité que je le désire et dans un état de pureté irréprochable.

Je prépare d'abord l'acide α cyanocinnamique en portant à la température de 180° environ un mélange à molécules égales de benzaldéhyde et d'acide cyanacétique, la réaction est vive, la condensation se produit avec élimination d'eau et l'acide α cyanocinnamique se dépose par refroidissement. Je fais ensuite cristalliser à plusieurs reprises dans l'alcool chaud et j'obtiens un corps pur fondant à 180°.

Pour obtenir le nitrile cinnamique, j'introduis cet acide α cyanocinnamique dans une cornue reliée à un récipient, je fais le vide dans

(1) FIQUET : Annales de Physique et Chimie, 6e série, t. 29.

l'appareil et je chauffe au bain-marie à huile vers 190°, le nitrile distille en même temps que CO^2 se dégage, je rectifie ensuite plusieurs fois et les portions bouillant à 255° sont constituées par du nitrile cinnamique pur.

Ce nitrile est très-toxique, moins actif que l'acide cyanhydrique, mais il présente avec lui certaines analogies, ainsi que le prouvent les expériences qui suivent :

9 février 1900. Cobaye mâle. Poids : 645 gr.

Injection intrapéritonéale de nitrile cinnamique, 2 centigr. par kilogramme d'animal, en solution alcoolisée (37° centigr.) 10 c.c.

4 h. 25'. Immédiatement après l'injection, les pupilles se dilatent, puis l'animal paraît inanimé.

Une minute après, il fait quelques mouvements, la respiration est très-irrégulière, la dyspnée est très-vive.

4 h. 30'. Ralentissement de la respiration, 30 inspirations par minute.

4 h. 45'. L'animal ne réagit pas à la chaleur, il ne manifeste aucune douleur lorsqu'on le touche avec une tige de platine rougie au feu.

La respiration est un peu moins ralentie, 50 inspirations par seconde.

Poussé vivement avec le pied, il roule comme une masse inerte.

5 h. 20'. L'animal est toujours étendu à terre, il fait quelques mouvements des pattes.

Il meurt dans la soirée.

Une dose de deux centigr. par kilogramme, c'est-à-dire deux tiers de goutte, un peu plus d'un tiers de goutte pour le cobaye soumis à l'expérience a été suffisante pour amener la mort, c'est donc un corps d'une toxicité analogue à celle de l'acide cyanhydrique.

Plusieurs autres expériences nous ont donné les mêmes résultats; cependant chez un cobaye mâle et vigoureux, pesant 775 gr., la dose de 2,8 centigr. a été insuffisante pour amener la mort. Toutefois, l'état de l'animal était très-grave, dyspnée, paralysie, convulsions, stupeur profonde, le lendemain il avait perdu 100 gr., le surlendemain 105 gr., il ne pesait plus alors que 670 gr.

On observe les mêmes accidents chez les lapins qui ont absorbé le même produit en injection intraveineuse avec cette différence que l'intoxication est beaucoup plus rapide.

Lapin mâle. Poids : 1800 gr. Température rectale 39°.

Injection intraveineuse de 4 centigr. de nitrile cinnamique par kilogramme d'animal (20 c.c. de solution alcoolique à 37° centigr.).

29 janvier 1900. A peine l'injection est-elle terminée que l'on s'aperçoit que l'animal a cessé de vivre sans qu'aucune manifestation apparente se soit fait sentir.

Lapin mâle. Poids : 2130 gr.

Injection intraveineuse de 2,8 centigr. de nitrile cinnamique par kilogramme d'animal (14 c.c. dans les mêmes conditions).

2 février 1900. Même résultat. L'animal a cessé de vivre pendant l'opération, sans troubles manifestes.

Les autopsies de ces deux lapins montrent qu'ils sont morts le cœur en systole ventriculaire. On remarque une stase sanguine générale des viscères et une forte odeur de nitrile cinnamique.

Rien du côté du cerveau et du bulbe.

L'action par voie intraveineuse est, comme on peut facilement s'en rendre compte, beaucoup plus rapide que par voie intrapéritonéale car en se reportant aux expériences citées plus haut une dose équivalente chez un cobaye n'avait produit la mort que plusieurs heures après l'injection.

31 janvier 1900. Lapin femelle. Poids : 2570 gr. Température rectale 39°4.

Injection intraveineuse (veine marginale) de 1 centigr. 3 mgr. de nitrile cinnamique par kilogramme d'animal (solution au cinquième).

3 h. 15'. A peine l'injection est-elle faite que l'animal se raidit, ses pupilles se dilatent, on croit qu'il va mourir.

Mis à terre, il a les plus grandes difficultés pour respirer, il est pris de convulsions, tombe sur le ventre. Opisthotonos, puis paralysie du train de derrière ; il reste dans cet état environ 2 minutes.

Ensuite il se meut sur ses pattes, quoique avec difficulté et la dyspnée s'amende. Il fuit la lumière et se cache dans les endroits obscurs.

3 h. 30'. L'animal absorbe un peu d'eau. Il est agité mais ne paraît plus souffrir, la paralysie a disparu.

3 h. 40'. La respiration est ralentie, 62 inspirations par minute. Température rectale 39°5. L'animal est très alerte.

Tous les symptômes de malaise ont disparu, il mange avec avidité (l'animal était à jeun depuis 10 heures du matin).

1er février.	Poids :	2550 gr.	Température rectale	38°8.	Etat général, bon.
2 »	»	2550 »	» »	39°2.	Id.
3 »	»	2600 »			Id.

Ainsi, avec une dose moindre, un peu plus de 1/3 de goutte par kilogramme d'animal, on voit se dérouler la plupart des troubles communs à la classe des nitriles. Le nitrile cinnamique se conduit en effet comme un agent dyspnéique convulsif et paralytique comme les autres corps que nous avons étudiés, mais avec une très-grande activité.

INFLUENCE DE LA SUBSTITUTION DU GROUPE COOH DANS LA MOLÉCULE DU NITRILE CINNAMIQUE.

La remarque générale que nous avons faite que la substitution du groupe carboxyle dans une molécule fait diminuer sa toxicité, trouve une vérification dans le cas du nitrile cinnamique.

En effet, l'acide α cyanocinnamique est environ 10 fois moins toxique que le nitrile correspondant ainsi que le prouvent nos expériences. Nous

rapportons quelques unes des plus caractéristiques faites sur des cobayes et sur des lapins.

13 février 1900. Cobaye mâle. Poids : 640 gr.

Injection intrapéritonéale de 0,25 gr. d'acide α cyanocinnamique par kilogramme d'animal (saturée par la soude) en solution aqueuse au dizième.

3 h. 42'. Après l'injection l'animal ne paraît pas sensiblement troublé, la respiration est à peu près normale.

4 h. L'animal paraît souffrir, il est pelotonné sur lui-même dans un état de torpeur, on observe de la parésie du train de derrière.

4 h. 3'. Paralysie du train de derrière, qui dure 10 minutes environ, puis les symptômes généraux s'amendent et l'animal revient peu à peu à l'état normal.

Dans un certain nombre d'autres expériences, les phénomènes sont concordants, mais on doit cependant noter deux cas de mort, avec une dose équivalente.

Cobaye mâle. Poids : 605 gr. Mort le lendemain.

Cobaye mâle. Poids : 560 gr. Mort après 44 minutes.

On doit donc admettre que la dose de 0,25 gr. par kilogramme d'animal est voisine de la limite de toxicité, car avec des doses plus élevées la mort se produit toujours en plus ou moins de temps avec la même succession de symptômes.

Cobaye	mâle.	Poids :	660 gr.	0,30 gr.	par kilogramme.	Mort	après	38	minutes.
»	»	»	650 gr.	0,40 gr.	»	»	»	20	»
»	»	»	675 gr.	0,50 gr.	»	»	»	35	»

En injectant une dose de 1 gr. par kilogramme d'animal, les symptômes sont plus rapides et plus accentués.

9 février 1900. Cobaye mâle. Poids : 600 gr.

Injection intrapéritonéale de 1 gr. d'acide α cyanocinnamique par kilogramme d'animal, en solution aqueuse au dizième.

4 h. Aucun symptôme de malaise, il urine abondamment au bout de 2 minutes.

4. h. 7'. L'animal était calme jusqu'à ce moment. Tout à coup il tombe sur le ventre le museau contre terre, puis il est pris de mouvements convulsifs, saccadés, entrecoupés de moments de repos (convulsions cloniques). La respiration est très-pénible.

4 h. 10'. Le train de derrière est paralysé, le train de devant commence à se paralyser, la respiration est très-pénible. De temps en temps l'animal fait des efforts pour se mettre sur ses pattes, c'est en vain, il retombe lourdement.

4 h. 15'. Mort.

En injection intraveineuse chez les lapins, on obtient les mêmes résultats.

23 mars 1900. Lapin mâle. Poids 2450 gr. Température rectale 39°4.

Injection intraveineuse (veine marginale de l'oreille) de 0,30 d'acide α cyanocinnamique par kilogramme d'animal en solution aqueuse au dixième.

4 h. 45'. Aussitôt après l'injection les pupilles sont dilatées, les globes oculaires sortis de leurs orbites, puis on observe de l'angoisse, de l'irrégularité dans la respiration, de la dyspnée.

Le train de derrière et de devant se paralysent progressivement, l'animal se traine très-péniblement sur le ventre, il urine à plusieurs reprises. Puis il tremble et on provoque facilement la trépidation spinale.

4 h. 50'. Etat de stupeur, la respiration est très-lente. 28 inspirations à la minute.

4 h. 53'. Mort.

26 janvier 1900. Lapin mâle. Poids : 2300 gr. Température rectale 39°7.

Injection intraveineuse de 0,13 gr. d'acide α cyanocinnamique par kilogramme d'animal (saturé par la soude) en solution aqueuse au dizième.

3 h. 20'. Immédiatement après l'injection il s'écoule de la plaie environ 2 c.c. de sang qui n'ont coagulé qu'au bout de 10 minutes environ.

3 h. 25'. Respiration irrégulière. Dyspnée. Exophthalmie. Sécrétions lacrymales abondantes. Angoisse. L'animal urine abondamment.

3 h. 40'. L'animal est pelotonné, immobile, en état de stupeur puis les phénomènes s'amendent, on observe encore de l'exophthalmie. Température rectale 38°7.

4 h. Son état s'améliore, la respiration est encore gênée.

4 h. 40'. L'animal est revenu à l'état normal. Température rectale 40°3.

27 janvier. Température rectale 39°4. Poids : 2220 gr., l'animal a perdu 80 gr., mais son état général est très-bon, il se montre très-vigoureux.

29 janvier. Température rectale 39°6. Poids : 2210 gr.

31 janvier. Poids : 2310 gr.

2 février. Poids : 2370 gr.

6 février. Poids : 2320 gr.

Il devient évident que la substitution du groupe carboxyle a fait diminuer la toxicité du nitrile cinnamique comme celle du nitrile acétique. D'autre part, les nouveaux corps présentent encore les propriétés des nitriles, il suffit de jeter les yeux sur les expériences décrites pour constater qu'aussi bien dans les nitriles que nous avons étudiés que dans leurs dérivés carboxylés, on retrouve les trois stades principaux de dyspnée, de convulsion et de paralysie et le même processus général d'intoxication.

Le groupe CAz possède en outre des propriétés antithermiques et antiseptiques qu'il communique à la molécule dans laquelle il entre en constitution et qui permettent d'espérer en tirer un emploi thérapeutique.

DÉRIVÉS PHÉNOLIQUES DE L'ACIDE α CYANOCINNAMIQUE.

Nous venons de démontrer que la substitution d'un groupe carboxyle dans certains nitriles appartenant à des séries différentes avait la propriété de modifier leurs propriétés physiologiques en les rendant plus facilement tolérables par l'organisme. Il devenait intéressant de rechercher comment agiraient d'autres groupements substitués dans les mêmes conditions. Mais

auparavant j'ai résolu d'épuiser, dans une certaine mesure, l'étude de l'acide α cyanocinnamique.

Cet acide cyanocinnamique est susceptible par son groupe phényl de donner naissance à des dérivés phénoliques. L'addition de ce nouveau groupement doit ajouter des propriétés antiseptiques à celles que nous avons déjà étudiées.

Mais ces dérivés phénoliques n'existaient pas plus que l'acide cyanocinnamique, j'ai dû chercher un procédé pour les préparer.

La substitution d'un oxhydrile dans la partie aromatique de la molécule d'acide cyanocinnamique peut se faire de trois façons différentes et donner naissance à trois isomères :

l'acide orthoxycyanocinnamique;
l'acide métaoxycyanocinnamique;
l'acide paraoxycyanocinnamique.

Nous allons indiquer maintenant comment nous les avons obtenus.

Acide métaoxycyannamique.

Pour préparer cet acide métaoxycyannamique, on fait réagir l'aldéhyde phénol-métaoxybenzaldéhyde sur l'acide cyanacétique.

On prend 122 gr. de métaoxybenzaldéhyde(1), 85 gr. d'acide cyanacétique et 100 gr. d'acide acétique cristallisable. On mélange le tout dans un ballon de 500 gr., on chauffe à ébullition avec réfrigérant à reflux pendant 2 heures. Après ce temps, on laisse refroidir, un composé cristallin se dépose, on le recueille, on l'essore à la trompe et on l'introduit dans un ballon avec deux litres d'eau environ et 10 gr. de noir animal bien lavé. On porte à ébullition pendant 3 heures, on filtre le liquide bouillant et le corps cristallise par refroidissement en petits prismes jaunâtres très-nettement définis. On purifie par plusieurs cristallisations successives et on obtient un corps fondant à 224° en se décomposant.

Le rendement est théorique.

Acide paraoxycyanocinnamique.

Cet acide se prépare dans les mêmes conditions que le précédent, la réaction se fait plus rapidement.

On fait réagir à ébullition 122 gr. de paraoxybenzaldéhyde, 85 gr. d'acide cyanacétique et 100 d'acide acétique glacial.

La réaction est terminée au bout d'une heure. Le corps cristallisé est

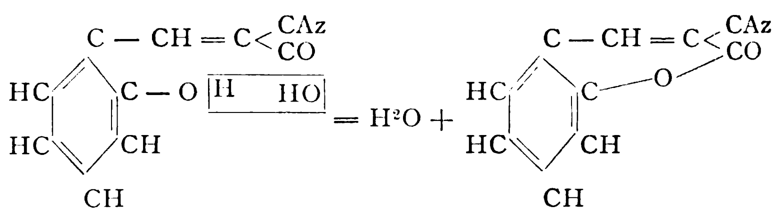
(1) La métaoxybenzaldéhyde a été obtenu par diazotation du dérivé amidé correspondant, lequel a été préparé par réduction de la benzaldéhyde métanitrée.

traité par le noir animal comme précédemment, mais on ne peut le faire cristalliser dans l'eau à cause de sa faible solubilité. On reprend le résidu par l'alcool bouillant à 60° centésimaux, il cristallise alors en petits prismes blanchâtres après plusieurs purifications par cristallisations successives dans l'alcool à 60°, il fond à 245° en se décomposant.

Comme pour le précédent les rendements sont très-bons et voisins de la réaction théorique.

Acide orthoxycyanocinnamique.

La préparation de cet acide rencontre plus de difficultés à cause des produits de condensation et de polymérisation qui accompagnent sa formation. Dans les cas précédents, la présence de l'acide acétique en réglant la température, s'oppose à la production de ces composés secondaires, mais ici, l'intervention de l'acide acétique est impuissante à cause d'une réaction spéciale particulière au dérivé ortho. En effet, à peine est-il formé que l'oxhydrile du groupe aromatique se porte sur le carboxyle et donne un anhydride interne, d'où résulte la formation d'un nitrile ocumarique.



Cependant, s'il est difficile de préparer l'acide libre, on peut obtenir ses sels et ses éthers en bloquant l'oxhydrile du groupe carboxyle et en effet la réaction se fait facilement en faisant réagir l'aldéhyde salicylique sur le cyanacétate d'éthyle ou un cyanacétate alcalin.

Préparation. — On prend une molécule de cyanacétate de sodium et on le réduit en poudre fine, on l'introduit dans un ballon avec un excès d'aldéhyde salicylique. On chauffe au bain d'huile maintenu à la température de 170°, en ayant soin d'agiter constamment la masse de façon à établir un contact intime entre le sel et le liquide, la réaction a lieu avec grand dégagement de chaleur et production de vapeur d'eau. On laisse ensuite refroidir, le contenu du ballon se prend en masse cristalline. On reprend par l'alcool bouillant à 90° et on purifie par cristallisation successives. On obtient alors un sel jaunâtre cristallisé en aiguilles, soluble dans l'eau et l'alcool (1).

(1) Les propriétés chimiques et les analyses de ces corps ont été publiées au congrès

Propriétés physiologiques des acides oxycyanocinnamiques.

Dans bien des cas la substitution d'un oxhydrile phénolique dans une molécule fait augmenter la toxicité du produit, ainsi le phénol est plus toxique que la benzine, l'acide salicylique plus toxique que l'acide benzoïque. Cependant, lorsqu'on substitue l'oxhydrile phénolique dans la molécule de l'acide cyanocinnamique, le composé résultant est moins toxique que l'acide primitif, il en est de même pour les 3 dérivés ortho, méta, para. Il serait intéressant de rechercher si cette propriété est particulière à la présence du groupe nitrile.

7 février 1900. Cobaye mâle. Poids : 770 gr. Température rectale 39°.

Injection intrapéritonéale de 0,30 gr. d'acide orthoxycyanocinnamique (la fonction acide saturée par la soude) par kilogramme d'animal en solution aqueuse au cinquantième.

La dose injectée est supérieure à la dose toxique du produit non phénolique.

3 h. 45'. L'injection est douloureuse. Presque immédiatement après, l'animal s'affaisse, le train de derrière est paralysé, l'animal se traîne sur ses pattes de devant et fuit la lumière.

La respiration est irrégulière et pénible. Après avoir présenté un maximum, les malaises s'amendent.

4 h. 10'. L'animal revient à l'état normal.

4 h. 30'. Température 38°6.

8 février. Poids : 715 gr.

9 février. Poids : 725 gr. Il avait perdu 20 gr. et son état général était normal.

D'autres expériences ont été faites avec des doses plus élevées; on observe les mêmes phénomènes plus ou moins accentués.

Il me paraît inutile de les décrire puisqu'elles concourrent au même résultat.

N° 1.	Cobaye	mâle.	Poids :	740 gr.	Quant.	par	kilogr.	0,38.	Mêmes observations que dans l'expérience précédente.
N° 2.	»	»	»	527	»	»	»	»	0,30.	Id. Survie sans état grave.
N° 3.	»	»	»	485	»	»	»	»	0,30.	Id., id.
N° 4.	»	»	»	470	»	»	»	»	0,30.	Id., id.

Les urines donnent avec le perchlorure de fer la réaction grenat-violette de l'acide salicylurique, ce qui tend à faire admettre que dans l'organisme le groupement salicylique agit pour son compte et que le reste de la molécule est détruit dans l'organisme.

Il résulte des expériences précédentes que jusqu'à 0,40 gr. par kilo-

de chimie pure, Paris 1900, et seront ultérieurement complétées au Bulletin de la Société chimique.

gramme l'acide orthoxycyanocinnamique n'est pas toxique. Pour produire la mort, il faut aller jusqu'à 0,50 gr.

8 février 1900. Cobaye mâle. Poids : 640 gr.

Injection intrapéritonéale de 0,50 gr. d'acide orthoxycyanocinnamique par kilogramme d'animal (la fonction acide saturée par la soude) en solution aqueuse au cinquantième.

4 h. 40'. L'injection est très-douloureuse. Aussitôt après, l'animal se traîne sur ses pattes de devant, fuit la lumière; dyspnée, le train de derrière complètement paralysé.

5 h. 20'. Les symptômes de paralysie s'accentuent, la respiration se ralentit.

6 h. Mort.

En injection intraveineuse les phénomènes sont plus tranchés, ainsi que le montre l'expérience suivante :

26 janvier 1900. Lapin mâle. Poids : 2300 gr. Température rectale 39°4.

Injection intraveineuse de 0,09 gr. d'acide orthoxycyanocinnamique par kilogr. d'animal (la fonction acide saturée par la soude) en solution aqueuse au cinquantième.

3 h. 45'. L'injection est douloureuse.

Quelques secondes après l'injection, les pupilles sont dilatées. Exophthalmie. La respiration est pénible et irrégulière.

Quelques minutes après l'injection, on observe de la parésie du train de derrière et du train de devant, des tremblements nerveux.

On provoque facilement la trépidation spinale.

4 h. 5'. Les symptômes s'amendent, la paralysie disparaît, mais la respiration est toujours pénible.

Température 38°7.

5 h. L'animal revient à son état normal.

27 janvier. Poids : 2210 gr. Température 37°3.

Il a perdu 90 gr., mais son état général est bon, les urines donnent encore la réaction salicylurique.

29 janvier.	Poids :	2200 gr.
31 »	»	2190 »
3 février.	»	2380 »
6 »	»	2230 »

Le corps que nous venons d'étudier présente bien les caractères généraux des nitriles, mais sa toxicité est peu accentuée, il agit moins sur la respiration et son action sur le système nerveux est plus marquée.

Sa constitution moléculaire nous permet d'envisager son importance probable en thérapeutique. En effet, il contient un groupe nitrile qui contribue à donner au corps des propriétés antipyrétiques, antithermiques, en même temps qu'il exerce une action antiseptique et antipasmodique. Il est évident qu'il agit par son groupe salicylique qui a une influence sur l'organisme, puisqu'on le retrouve dans les urines dans les mêmes conditions que les malades qui absorbent du salicylate de soude.

Un corps ainsi constitué doit agir efficacement dans certaines pyrexies et en particulier dans le rhumatisme articulaire aigu avec excitation cérébrale.

On sait que les phénols disubstitués sont plus ou moins actifs suivant la variété isomérique que l'on considère. BINET (1) a établi que le dérivé ortho, la pyrocatéchine, était plus toxique que le dérivé para, l'hydroquinone; le premier produisant la mort chez le lapin à la dose moyenne de 0,22 gr. par kilogramme d'animal, l'autre 0,33 gr. et que le dérivé méta, la résorcine, était beaucoup moins toxique et qu'il fallait injecter la dose de 0,45 gr. pour produire le même résultat.

J'ai constaté que la série des phénols isomériques dérivés de l'acide cyanocinnamique se conduisait d'une façon analogue lorsque ceux-ci étaient introduits dans l'organisme. Les expériences qui suivent le prouvent.

7 mars 1900. Cobaye mâle. Poids : 635 gr. Température 39°.

Injection intrapéritonéale de 0,50 gr. par kilogramme d'animal d'acide paraoxycyanocinnamique (la fonction acide étant saturée par la soude) en solution aqueuse au vingtième.

2 h. 45'. Immédiatement après l'injection, l'animal est un peu agité, il paraît inquiet et respire péniblement.

2 h. 55'. L'animal se pelotonne et se met à tremblotter.

3 h. Etat d'anxiété. Dyspnée, respiration irrégulière. La sensibilité est conservée.

4 h. 20'. L'animal ne paraît plus souffrir. 100 inspirations à la minute. Température rectale 38°1.

8 mars. Poids : 607 gr. Température rectale 39°.

En expérimentant avec des doses plus élevées on observe des symptômes analogues plus ou moins marqués, mais il faut arriver à la dose de 1 gr. pour amener la mort.

Cobaye mâle.	Poids :	620 gr.	0,75	par kilogr. d'animal.	Survie sans état grave.
»	»	560 »	0,90	» » »	Survie après état grave.

7 mars 1900. Cobaye mâle. Poids : 610 gr.

Injection intrapéritonéale de 1 gr. par kilogramme d'animal d'acide paraoxycyanocinnamique (la fonction acide saturée par la soude) en solution aqueuse au vingtième.

3 h. 30'. Immédiatement après l'injection, l'animal est agité, il respire difficilement.

3 h. 35'. Il tombe sur le derrière sans paralysie accentuée, c'est plutôt une grande faiblesse. Il paraît inquiet, très-énervé, donne des coups de tête contre les murs. Les yeux sont larmoyants.

On provoque facilement la trépidation spinale.

3 h. 50'. La respiration est ralentie, 40 inspirations à la minute, l'animal est morne et abattu.

(1) BINET : Revue médicale de la Suisse Romande, 1895.

4 h. 30 inspirations à la minute, difficulté extrême pour respirer, les flancs se distendent considérablement à chaque inspiration.

4 h. 10'. 18 inspirations à la minute, l'animal reste étendu sur le flanc.

4 h. 25'. 11 inspirations à la minute.

4 h. 30'. Mort.

A l'autopsie, les ventricules du cœur sont remplis de caillots. Les méninges sont congestionnés, le bulbe est intact.

Le liquide péritonéal est très-abondant.

Dans une autre expérience sur un cobaye mâle de 575 gr. avec la même dose par kilogramme d'animal, les mêmes symptômes se sont succédés et l'animal est mort 1 h. 5' après l'injection.

La dose toxique pour le dérivé para est par conséquent voisine de 1 gr. par kilogramme d'animal, elle est donc moitié moins élevée que pour le dérivé ortho. Les symptômes physiologiques sont analogues avec cette différence que la paralysie est moins accentuée avec le dérivé para. Nous allons voir que le dérivé méta est dépourvu de propriétés toxiques.

8 mai 1900. Cobaye mâle. Poids : 560 gr. Température 38°5.

Injection intrapéritonéale de 1 gr. par kilogramme d'animal d'acide métaoxycyanocinnamique (la fonction acide saturée par la soude) en solution aqueuse au dixième.

4 h. Aussitôt après l'injection, l'animal est calme, pelotonné.

4 h. 10'. Respiration un peu gênée, paralysie très-fugace du train de derrière. On lui donne ensuite à manger, il se jette avec avidité sur la nourriture et ne paraît plus impressionné par le produit.

5 h. Etat normal.

Des doses plus élevées ne produisent pas de troubles sérieux.

Cobaye mâle,	490 gr.	1,50 gr. par kilogr. d'animal.	Pas de troubles sérieux.
» »	580 »	2 » » » »	Id.

8 mai 1900. Cobaye mâle. Poids : 680 gr.

Injection intrapéritonéale de 3 gr. par kilogramme d'animal d'acide métaoxycyanocinnamique (la fonction acide saturée par la soude) en solution aqueuse au dixième.

4 h. 30'. Immédiatement après l'injection, la respiration est irrégulière, l'animal est agité.

4 h. 35'. Etat anxieux, respiration très-gênée.

4 h. 40'. Urine abondamment.

4 h. 45'. Les phénomènes s'amendent, l'animal mange.

5 h. Etat normal. Température 39°2.

Le lendemain l'animal était en bon état de santé.

Cet acide métaoxycyanocinnamique n'est donc pas toxique et même lorsqu'on le fait ingérer par la voie stomacale, il est très bien supporté et excite l'appétit. Il est d'une amertume assez prononcée et agit comme les amers en général. Ce corps comme le dérivé ortho sera l'objet d'une étude plus complète.

Si cet acide est inoffensif par la voie intrapéritonéale et la voie stomacale, il n'en est pas de même quand on l'introduit directement dans la circulation veineuse. En effet, un lapin mâle de 2080 gr. qui avait reçu 0,72 gr. de cet acide par kilogramme d'animal en injection intraveineuse, est mort en moins d'un quart d'heure, en présentant tous les signes de l'embolie.

A l'autopsie, on trouve le cœur largement dilaté par des gaz qui s'échappent lorsqu'on perfore la paroi avec la pointe d'un bistouri. Le sang est altéré et noir, il se produit certainement dans l'économie une action secondaire qui provoque la formation de gaz en même temps que la décomposition des principes constituants du sang.

Tableau résumé des expériences décrites dans le mémoire.

Acétonitrile.

Cobayes mâles. Injection intrapéritonéale d'acétonitrile en solution aqueuse au tiers.
Toxicité voisine de 1,25 c.c. par kilogramme = 1 gr.

Poids de l'animal.	Quantité injectée par kilogr.	
690 gr.	0,2 c.c.	Survie sans état sérieux.
600 »	0,5 »	Id.
685 »	0,5 »	Id.
610 »	0,5 »	Mort le lendemain.
590 »	1 »	Survie après état sérieux.
550 »	1 »	Id.
590 »	1 »	Id.
520 »	1,25 »	Id.
650 »	1,50 »	Mort après 2 heures.
610 »	1,75 »	Mort après 2 h. 30'.

Lapins mâles. Injection intraveineuse d'acétonitrile en solution aqueuse au tiers.
Toxicité voisine de 1,25 c.c. par kilogramme = 1 gr.

Poids de l'animal.	Quantité injectée par kilogr.	
2060 gr.	1 c.c.	Survie sans état sérieux.
2090 »	1 »	Id.
2220 »	1 »	Id.
2120 »	1 »	Id.
2220 »	1,25 »	Mort dans la nuit.
2500 »	1,50 »	Mort après 6 minutes.
2000 »	1,50 »	Mort après 5 minutes.

Nitrile cinnamique.

Cobayes mâles. Injection intrapéritonéale de nitrile cinnamique au cinquième.
Toxicité voisine de 0,02 gr. par kilogramme d'animal.

Poids de l'animal.	Quantité injectée par kilogr.	
645 gr.	0,019 gr.	Mort après 2 heures.
775 »	0,02 »	Survie après état très-grave.

Lapins mâles. Injection intraveineuse de nitrile cinnamique au cinquième.

Toxicité voisine de 0,02 gr. par kilogramme d'animal.

Poids de l'animal.	Quantité injectée par kilogr.	
2570 gr.	0,013 gr.	Survie après état grave.
2130 »	0,028 »	Mort en 2 minutes.
1840 »	0,04 »	Mort en 1 minute.

Acide cyanacétique.

Cobayes mâles. Injection intrapéritonéale d'acide cyanacétique en solution aqueuse au tiers.

Poids de l'animal.	Quantité injectée par kilogr.	
575 gr.	1,50 gr.	Pas de troubles manifestes.
645 »	2 »	Dyspnée. Parésie.
575 »	2,50 »	Mort le lendemain.
590 »	3 »	Mort après 1 h. 20'.
605 »	3,50 »	Mort après 30 minutes.

Lapins mâles. Injection intraveineuse en solution aqueuse au tiers.

Toxicité voisine de 2,30 gr. par kilogramme.

Poids de l'animal.	Quantité injectée par kilogr.	
2600 gr.	2 gr.	Mort.
2150 »	2,50 »	Survie sans état grave.
2170 »	2,50 »	Id.
2320 »	3 »	Mort après 7 minutes.
2000 »	3 »	Mort après 5 minutes.
2170 »	3,50 »	Mort.

Acide α cyanocinnamique.

Cobayes mâles. Injection intrapéritonéale en solution aqueuse au cinquième.

Toxicité voisine de 0,25 gr. par kilogramme d'animal.

Poids de l'animal.	Quantité injectée par kilogr.	
600 gr.	1 gr.	Mort après 15 miuutes.
675 »	0,50 »	» » 35 »
650 »	0,40 »	» » 20 »
660 »	0,30 »	» » 38 »
560 »	0,25 »	» » 44 »
605 »	0,25 »	Mort le lendemain.
640 »	0,25 »	Survie après état grave.

Lapins mâles. Injection intraveineuse en solution au cinquième.

Toxicité voisine de 0,25 gr. par kilogramme d'animal.

Poids de l'animal.	Quantité injectée par kilogr.	
2300 gr.	0,078 gr.	Survie sans état sérieux.
2300 »	0,13 »	Id.
2000 »	0,30 »	Mort après 8 minutes.
2400 »	0,25 »	Mort après 50 minutes.

Acide orthoxycyanocinnamique.

Cobayes mâles. Injection intrapéritonéale en solution aqueuse au cinquantième.

Toxicité voisine de 0,50 gr. par kilogramme d'animal.

Poids de l'animal.	Quantité injectée par kilogr.	
770 gr.	0,30 gr.	Survie sans état sérieux.
740 »	0,38 »	Id.
527 »	0,30 »	Id.
485 »	0,30 »	Id.
470 »	0,30 »	Id.
640 »	0,50 »	Mort après 1 h. 20′.

Lapin mâle. Injection intraveineuse.

Poids de l'animal.	Quantité injectée par kilogr.	
2300 gr.	0,1 gr.	Survie sans état troublé.

Acide paraoxycyanocinnamique.

Cobayes mâles. Injection intrapéritonéale en solution aqueuse au vingtième. Toxicité voisine de 1 gr. par kilogramme d'animal.

Poids de l'animal.	Quantité injectée par kilogr.	
635 gr.	0,50 gr.	Survie sans état sérieux.
620 »	0,75 »	Id.
560 »	0,90 »	Id.
610 »	1 »	Mort après 1 heure.
575 »	1 »	» » 45 minutes.

Acide métaoxycyanocinnamique.

Cobayes mâles. Injection intrapéritonéale en solution aqueuse au dixième. N'est plus toxique.

Poids de l'animal.	Quantité injectée par kilogr.	
560 gr.	1 gr.	Pas de troubles sérieux.
490 »	1,50 »	Id.
580 »	2 »	Id.
680 »	3 »	Id.

Lapin mâle. Injection intraveineuse.

Poids de l'animal.	Quantité injectée par kilogr.	
2080 gr.	0,72 gr.	Accidents d'embolie.

Il conviendrait maintenant de faire la même étude sur les homologues supérieurs de l'acétonitrile et du nitrile cinnamique (1). Cette étude a été commencée et quelques résultats ont même été publiés par nous (2). Il ressort de ces expériences que les nitriles de la série grasse normale sont d'autant plus toxiques qu'on s'élève dans la série jusqu'à une certaine limite (3). J'ai vérifié que l'acide œnanthylidène-cyanacétique était peu

(1) Ces homologues supérieurs ont déjà été préparés en grande partie, mais les expériences physiologiques ne sont pas encore publiées. Voir : Fiquet, Annales de Physique et Chimie, 6e série, t. 29.

(2) Labussière : *Recherches sur l'acétonurie et le coma diabétique.* Thèse de la Faculté de Médecine de Paris, 1900.

(3) Meurice : Archives internationales de Pharmacodynamie, 1900. (Ce mémoire qui contient une étude physiologique sur un grand nombre de nitriles simples à chaîne normale, n'était pas paru au moment de la publication de cette partie de notre travail.)

toxique, mais je n'ai pas jusqu'alors poussé plus loin mes investigations. Cependant les résultats déjà obtenus dans cette voie, me permettent d'espérer sinon d'affirmer la généralité des propriétés que je viens de décrire pour les nitriles et leurs dérivés de substitution.

Conclusions.

Nous avons étudié l'action physiologique d'un certain nombre de nitriles parce qu'ils constituent des corps dont la structure chimique est définie, qu'ils ont une action énergique sur l'organisme et que les matières albuminoïdes qui prennent naissance dans l'organisme, appartiennent à ce groupe.

Nous avons écarté le plus possible les causes d'erreurs inhérentes aux animaux. Ceux-ci étaient depuis longtemps déjà dans notre laboratoire et se trouvaient en bon état de santé au moment de nos expériences. C'étaient de jeunes animaux de 5 mois environ qui avaient augmenté de poids normalement et se trouvaient par conséquent dans les meilleures conditions pour une bonne expérimentation.

La fonction -COOH avait été préalablement saturée par un alcali, j'ai choisi la soude parce que c'est une base qui existe normalement dans le plasma et qui n'est pas susceptible d'introduire des perturbations dans l'organisme.

Les injections ont été faites chez les lapins dans la veine marginale de l'oreille et chez les cobayes dans le péritoine à la partie moyenne de l'abdomen.

De ces expériences, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1° Les nitriles sont en général toxiques, mais cette toxicité est variable avec la complexité moléculaire.

La substitution d'un groupement -COOH fait diminuer considérablement les propriétés nocives des nitriles sans toutefois leur faire perdre les caractères physiologiques inhérents à la fonction -CAz. Nous retrouvons en effet dans l'administration de ces dérivés les propriétés rappelant celles du groupe cyané en général. Ce fait peut avoir une importance en pharmacodynamie, car elle nous permet de prévoir certaines propriétés d'un grand nombre de médicaments chimiques et d'administrer au malade à des doses suffisantes des médicaments dont nous redoutons l'action toxique.

2° Les caractères physiologiques des nitriles sont communs dans une certaine mesure et se conduisent d'une façon générale comme des agents dyspnéïques, convulsifs et paralytiques.

Les plus toxiques ont une action qui rappelle les symptômes observés

dans l'injection à des lapins d'urine de malades en imminence de coma diabétique.

3° Les matières albuminoïdes sont des nitriles, elles en ont les caractères chimiques (1), elles ne sont pas toxiques grâce à leur complexité même, mais on conçoit aussi que si l'addition de certains groupements tels que CO^2H fait diminuer la toxicité, d'autres dont je n'ai pas encore achevé l'étude, agissent de même. Par suite, il devient admissible que des soustractions moléculaires peuvent transformer un corps non toxique en un poison redoutable. Les matières albuminoïdes en sont un exemple, elles se décomposent dans l'organisme sous l'influence des agents diastasiques en donnant des produits d'oxydation et d'hydratation qui concourent à la formation d'eau, d'acide carbonique et d'urée.

Mais si les oxydations font défaut, nous verrons apparaître dans l'organisme des groupements moléculaires, provenant d'une transformation incomplète de ces matières albuminoïdes (2), qui pourront être elles-mêmes des matières albuminoïdes moins complexes, qui constitueront de véritables toxines susceptibles de donner naissance par une dislocation plus avancée à des corps tels que les nitriles amidobutyrique et oxybutyrique (3).

Pour que ces nitriles soient complètement détruits, il est nécessaire qu'ils subissent les phénomènes d'oxydation et d'hydratation qui constituent les deux principaux processus de désassimilation des albuminoïdes dans l'économie.

Il ne nous paraît donc pas étonnant que dans les cas graves de diabète, nous observions dans l'urine des caractères de toxicité analogues à ceux des nitriles. Il est évident, en effet, que le processus d'oxydation est entravé, la preuve nous en est donnée par ce fait que le glucose qui normalement devrait être brûlé d'après l'équation

$$C^6H^{12}O^6 + 6O^2 = 6CO^2 + 6H^2O$$

demeure sans modification dans le sang et passe dans les urines.

Les phénomènes d'hydratation persistent cependant, car ils sont intimement liés à la vie de la cellule et transforment le groupe nitrile en acide carboxylé par fixation de deux molécules d'eau en donnant naissance à de l'ammoniaque.

(1) ARMAND GAUTIER : Leçons de chimie biologique. p. 44. (MASSON, édit.)

(2) Il y aurait lieu de faire un rapprochement avec les toxines des peptones qui sont elles mêmes le produit d'un agent diastasique sur l'albumine. (Voir FIQUET : *Les Peptones dans l'organisme*. Arch. de Médecine expérimentale, 1898).

(3) L'acide amidobutyrique a été trouvé par SCHUTZENBERGER dans les produits de décomposition des albuminoïdes. Annales de Physique et Chimie.

L'acide β amidobutyrique, par exemple, duquel dérive l'acide β oxybutyrique, proviendrait donc de l'hydratation du nitrile β amidobutyrique (1)

$$\underset{\substack{|\\ AzH^2}}{CH^3\text{-}CH}\text{-}CH^2\text{-}CAz + 2H^2O = AzH^3 + \underset{\substack{|\\ AzH^2}}{CH^3\text{-}CH}\text{-}CH^2\text{-}COOH.$$

Cette hydratation du nitrile amidobutyrique donnant naissance à de l'ammoniaque et à de l'acide amidobutyrique, sans aboutir à l'urée, suivie à son tour de l'hydratation de l'acide amidobutyrique, qui donne naissance à de l'ammoniaque également et à de l'acide oxybutyrique, sans aboutir non plus à l'urée, est confirmée par ces deux faits que dans les urines diabétiques on constate :

1° Que l'ammoniaque urinaire est considérablement augmenté;

2° Que la production de l'acétone provenant elle-même de l'acide oxybutyrique ne suit pas les variations de la production de l'urée.

Si à un moment donné la perturbation de l'organisme diabétique s'aggrave encore, le processus d'hydration sera lui-même entravé, les nitriles provenant de la désassimilation imparfaite des substances albuminoïdes demeureront intacts et détermineront par leur extrême toxicité le coma diabétique et peut-être dans d'autres cas des accidents analogues à l'urémie.

La démonstration directe de la présence de ces nitriles toxiques dans l'organisme des diabétiques présentant des accidents comateux ou bien ayant succombé au coma, n'a pas encore été faite; cette conception de la pathogénie du coma diabétique est de date trop récente; en outre, il sera difficile de mettre en évidence et d'isoler des poisons qui agissent en aussi petite quantité et en état d'aussi grande dilution dans les liquides organiques. Il sera difficile également de déterminer exactement quels sont les nitriles auxquels doit être attribué le coma. La grande toxicité de ces corps explique bien l'irrémédiable gravité des accidents comateux une fois qu'ils sont nettement déclarés, et l'impuissance de tous les traitements qui ont été préconisés pour les combattre.

Il en résulterait donc que la cause première de ces accidents serait dûe à une viciation, à une insuffisance d'activité des ferments qui président à l'assimilation et à la désassimilation et par conséquent aux fonctions générales de l'organisme, ensemble de troubles que le professeur BOUCHARD a si judicieusement appelé le ralentissement de la nutrition.

Paris, 10 juin 1900.

---

(1) MEURICE (Archives internationales de Pharmacodynamie, 1900), vient de publier un mémoire, d'après lequel il a expérimenté des nitriles préparés par le chimiste HENRY, en particulier les nitriles oxybutyriques, et constate leur grande toxicité.

Aus dem experimental-pathologischen Institute des Hofrath
Prof. Dr A. Spina in Prag.

Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung des Mono-, Di- und Trimethylaminchorhydrats auf den Kreislauf mit Bezug auf die chemische Constitution dieser Verbindungen (1).

VON

M. Dr Emanuel FORMÁNEK,

Docent für medic. Chemie und Oberinspector der k.k. allgem. Untersuchungsanstalt für Lebensmittel an der böhm. Universität in Prag.

In meiner früheren Mittheilung (2) wurde gezeigt, dass intravenöse Injectionen von Ammoniumsalzen den Blutdruck herabsetzen und hierauf über die normale Höhe erheben. Gleichzeitig wird die Pulsfrequenz dahin geändert, dass während der Depression und des beginnenden Ansteigens des Blutdruckes die Herzarbeit beschleunigt, auf der maximalen Höhe derselben aber retardirt wird, wobei die Pulswellen beträchtlich höher werden.

Das Eintreten der Depression des Blutdruckes beruht auf einer Schwächung des Herzens, der Anstieg des Blutdruckes auf Reizung der vasoconstrictorischen Centren in der Oblongata, im Rückenmarke und zu einem ganz geringen Theile auch auf Reizung der peripheren vasoconstrictorischen Apparate. Das Gefässgebiet, welches sich an der Constriction betheiligt, ist in erster Reihe das Gebiet des Splanchnicus, es sind auch die Gefässe ausserhalb dieses Gebietes an der Blutdruckssteigerung betheiligt. Die Beschleunigung des Pulses wird bewirkt theilweise durch Acceleransreizung, aber die Ammoniumsalze vermögen dieselbe auch durch directe Beeinflussung des Herzens zu bewirken. Die Pulsretardation

---

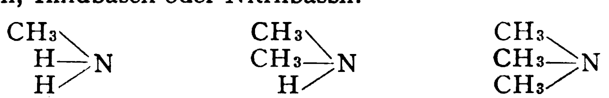
(1) Der böhm. Kaiser-Franz-Joseph-Akademie in Prag vorgelegt am 30. März 1900.

(2) *Ueber die Einwirkung der Ammoniumsalze auf den Blutkreislauf und das musculomotorische System.* Arch. internat. de Pharmocodynamie et de Thérapie, vol. VII, p. 229, 1900.

mit Erhöhung der Pulswellen zur Zeit des gesteigerten Blutdruckes ist begründet durch Reizung der Centra des Herzvagus.

Ich habe es mir zur Aufgabe gemacht, auch andere Ammoniakderivate auf ihre Einwirkung auf das Herz und den Kreislauf zu untersuchen. In der vorliegenden Publication soll vor Allem die Einwirkung von Amine näher beleuchtet werden und zwar aus dem Grunde, weil diese Verbindungen von ziemlich grossem toxikologischen Interesse sind, da sie auch unter den Fäulnisszersetzungsproducten der Eiweissstoffe vorgefunden und daher auch zu den sogenannten Ptomainen gerechnet werden. Weiter auch deswegen, weil, nachdem die Wirkung der Ammoniumsalze bekannt ist und die Amine durch Substitution des Wasserstoffes im Ammoniak von Alkylgruppen entstehen, durch diese Untersuchung auch die Veränderungen der toxicologischen Wirkungen erklärt werden können.

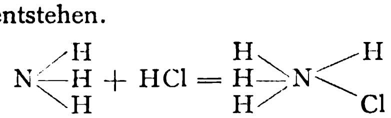
Die Constitution der Amine ist durch WURTZ und speciell durch die Arbeiten A. W. HOFFMANN's sichergestellt worden. Aus dem Ammoniak durch den Austausch der Wasserstoffatome gegen Alkylreste entstehend, sind die Amine eben als dem Ammoniak ganz analog gebaut aufzufassen. Man bezeichnet dieselben je nachdem, ein, zwei oder alle drei Wasserstoffatome substituirt sind, primäre, secundäre oder tertiäre Amine oder Amidbasen, Imidbasen oder Nitrilbasen.



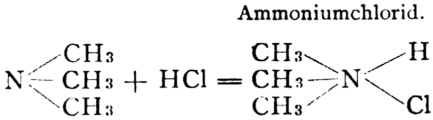
Monomethylamin,	Dimethylamin,	Trimethylamin,
primäres Amin,	secundäres Amin,	tertiäres Amin,
Amidbase.	Imidbase.	Nitrilbase.

In Aminen, ähnlich wie im Ammoniak, besitzt der dreiwerthige Stickstoff die Fähigkeit, aus dem Zustande der Dreiwerthigkeit in den Zustand der Fünfwerthigkeit überzugehen.

Diesem Verhalten zu Folge bilden auch die Amine Salze, welche den Ammoniumsalzen, die von fünfwerthigen Stickstoff abzuleiten sind, analog gebaut sind, so dass dieselben durch directe Addition der Säure zu der betreffenden Base entstehen.



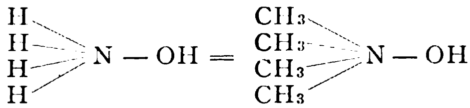
Ammoniumchlorid.



Trimethylammoniumchlorhydrat.

Mit dieser Veränderung der Werthigkeit ist auch die Möglichkeit

gegeben, dass Verbindungen entstehen, die dem hypothetischen Ammoniumhydroxyd analog sind, in dem die vier Wasserstoffatome der Base durch Alkylreste vertreten sind.



hypothetisches Ammoniumhydroxyd. Tetramethylammoniumhydroxyd.

Diese starkbasischen Verbindungen, aus welchen durch Austausch des Hydroxylwasserstoffatoms gegen das Säureradical Salze entstehen, bezeichnete man als quaternäre Ammoniumbasen.

In der vorliegenden Abhandlung befassen wir uns nur mit den primären, secundären und tertiären Methylaminen, die als Chlorhydrate untersucht worden sind.

Über die Wirkung des quaternären Tetramethylammoniumchlorids und dessen Derivaten werden wir uns in einer späteren Publication beschäftigen.

Monomethylamin.

In der Natur kommt das Methylamin in der Mercurialis annua und perennis vor. Es ensteht bei der trockenen Destillation von verschiedenartigen Alkaloiden, wie Codein, Coffein, Morphin und Theobromin sowie auch bei Zersetzungen von solchen Stoffen, in welchen die Methylgruppe directe an Stickstoff gebunden ist, wie z. B. des Creatins und Sarcosins.

Die Bildung des Methylamins aus den oben genannten Alkaloiden beruht ebenfalls darauf, dass die Methylgruppen direct an Stickstoff gebunden sind und bei der Zersetzung zugleich mit dem Stickstoffatom abgespalten werden. Ähnlich ensteht das Methylamin durch Einwirkung von nascirendem Wasserstoff auf Blausäure.

Weiter kommt das Methylamin in den animalischen Ölen, in den Destillationsproducten des Holzes und in der Häringslake vor.

Im Grossen wird es dargestellt durch Einwirkung von Ammoniak auf die Monohalogene der Alkyle.

Das Monomethylamin ist ein farbloses Gas von durchdringendem, ammoniak- und häringsartigem Geruch, lässt sich leicht comprimiren, siedet bei — 6°, spec. Gewicht bei — 11°C : 0,699.

Von Wasser wird es begierig absorbirt. Das Methylamin ist das wasserlöslichste Gas von allen bisher bekannten Gasverbindungen. Das Wasser löst nämlich bei 12°5C. 1150 Vol., bei 25°C. 959 Vol. Methylamin.

Gleich dem Ammoniak gibt das Methylamin mit Salzsäure dicke, weisse Nebel von salzsaurem Methylamin.

Vom Ammoniak unterscheidet sich das Monomethylamin wesentlich dadurch, dass es Aluminiumhydrat aufzulösen vermag, dass es mit Kalium erhitzt dieses unter Abscheidung von Wasserstoff in Cyankalium überführt und dass bei Durchleiten durch ein glühendes Rohr Blausäure liefert.

$$CH_3NH_2 + O_2 = 2H_2O + HCN.$$

Eine eminente Eigenschaft des Methylamins, welche auch zur Entdeckung der Amine führte, ist seine Brennbarkeit. Als Wurtz nämlich die Zersetzung des Cyansäureäthylesters durch Kali untersuchte, glaubte er geraume Zeit, dass das bei dieser Reaction sich entwickelnde Gas Ammoniak sei, bis er, durch die Brennbarkeit desselben aufmerksam gemacht, zur Entdeckung der Amine kam.

Bei unseren Versuchen ist das Chlorhydrat in 20 %-iger Lösung benützt worden.

Die Durchsicht der nachfolgenden Protocolls lehrt, dass das Monomethylaminchlorhydrat in einer ähnlichen Weise wie die Ammoniumsalze auf das Herz und die Blutgefässe einwirkt. Der Blutdruck fällt, steigt dann über die Norm. Die erstere Veränderung wird von einer Pulsbeschleunigung bis in den aufsteigenden Theil der Blutdruckscurve begleitet. Hat sich aber der Blutdruck nach seiner Depression wieder erhoben, so tritt Pulsretardation mit hohen Pulswellen auf.

Versuch I.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Lösung des Monomethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	17		168		
Injection von 2 c.c.	21 dann 16 (hohe Wellen)	Beschleunigung um 24 % Verlangsamung um 6 %	138 dann 188	Abfall um 16 % Anstieg um 13 %	Die Beschleunigung u. der Druckabfall dauerten etwa 8 Secunden.
Vor der Injection.	16		184		
Injection von 3 c.c.	22 dann 14 (hohe Wellen)	Beschleunigung um 37 % Verlangsamung um 12 %	144 dann 208	Abfall um 21 % Anstieg um 13 %	Die Beschleunigung und der Abfall dauerten etwa 10 Secunden.
Vor der Injection.	16		186		
Injection von 5 c.c.	27 dann 14 (hohe Wellen)	Beschleunigung um 68 % Verlangsamung um 12 %	132 dann 226	Abfall um 29 % Anstieg um 21 %	Die Beschleunigung und der Abfall dauerten etwa 10 Secunden.
Vor der Injection.	14		228		
Injection von 2 c.c.	27 dann 18 (kleine Wellen)	Beschleunigung um 92 % Beschleunigung um 28 %	128 dann 310	Abfall um 43 % Anstieg um 36 %	Krampfanfall. Die Beschleunigung u. der Abfall dauerten etwa 20 Sec.

Es trat somit nach drei wiederholten Injectionen die oben geschilderte Erscheinung ein. Nach der vierten Injection blieb die Pulsretardation mit den hohen Pulswellen aus, während die Depression des Blutdruckes und die Steigerung desselben noch immer deutlich nachzuweisen waren.

Die Wirkung des Monomethylaminchlorhydrats ist demgemäss ähnlich der der Ammoniumsalze. Da aber diese Aehnlichkeit keineswegs eine andere Art und Weise der Einwirkung des Monomethylaminchlorhydrats ausschliesst, wurde des Weiteren untersucht, ob auch die ähnliche Wirkung ähnlichen Ursachen entspringt. Zu diesem Zwecke suchte ich mich vorerst über die Ursache der Pulsretardation mit den hohen Pulswellen (auf der maximalen Höhe des Blutdruckes) zu orientiren.

Versuch II.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Lösung des Manomethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	16 (hohe Wellen)		214		
Injection von 5 c.c.	20	Beschleunigung um 25 %	170	Abfall um 20 %	Die Veränderung dauerte kurz.
	dann 27	Beschleunigung um 68 %	dann 146	Abfall um 31 %	Die Veränderung hielt länger an.
	dann 18 (hohe Wellen)	Beschleunigung um 12 %	dann 310	Anstieg um 44 %	
Durchtrennung der Vagi.					
Vor der Injection.	23		210		
Injection von 5 c.c.	unzählbar		240	Anstieg um 14 %	Die Veränderung dauerte kurz.
	dann 28	Beschleunigung um 21 %	dann 130	Abfall um 38 %	Die Veränderung war von längerer Dauer.
	dann 28 (kleine Wellen)	Beschleunigung um 21 %	dann 320	Anstieg um 52 %	
Injection von 0,5 c.c. Curare u. von Atropin.					
Vor der Injection.	30		216		
Injection von 6 c.c.	26	Verlangsamung um 13 %	224	Anstieg um 3 %	Die Veränderung war v. kurzer Dauer.
	dann 29 (kleine Wellen)	Verlangsamung um 3 %	dann 194	Abfall um 10 % später Anstieg	Die Veränderung hielt länger an.
Vor der Injection.	30		242		
Injection v. 10 c.c.	nicht genau zählbar aber doch frequenter als vor der Injection		270	Anstieg um 11 %	
			dann 148	Abfall um 38 %	Der Hund verendete.

Der Versuch lehrt, *dass nach beiderseitiger Durchtrennung des Vagus die Pulsretardation und jene hohen Pulswellen verschwinden*. Die Depression des Blutdruckes und der ihr folgende Anstieg desselben erleidet keine wesentliche Veränderung, bemerkt muss aber werden, dass der letztere nach der Vagotomie relativ grösser war (52 %), eine Erscheinung, die durch den genannten Versuchseingriff ihre Erklärung findet.

Es kann demnach behauptet werden, *dass das Monomethylaminchlorhydrat die Centra des Herzvagus wie die Ammoniumsalze erregt*.

Die späteren Injectionen riefen ein unregelmässiges Verhalten des Blutdruckes und der Pulsfrequenz hervor.

In Bezug auf die letztere zeigt der Versuch, dass der Puls trotz der Vagotomie und Atropinisirung durch eine stärkere Injection des Monomethylaminchlorhydrats beträchtlich accelerirt werden kann. *Die Acceleration des Pulses kann demgemäss nicht durch Verminderung des Vagustomus bedingt sein.*

Um über die Ursache der Drucksteigerung näheres zu erfahren, wurde den Thieren die Oblongata und das ganze Rückenmark nach der Methode SPINA's(1) zerstört.

Versuch III.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Ausborung des Rückenmarkes. Injection von 20 %-iger Lösung des Monomethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	25		100		
Injection von 5 c.c.	23	Verlangsamung	110	Anstieg	Die Veränderung
	dann	um 8 %	dann	um 10 %	war v. kurzer Dauer.
	26	Beschleunigung	80	Abfall	Die Depression
	dann	um 4 %	dann	um 20 %	dauerte länger.
	23	Verlangsamung	128	Anstieg	
	(kleine Wellen)	um 8 %		um 28 %	
Vor der Injection.	24		130		
Injection von 5 c.c.	20	Verlangsamung	140	Anstieg	
	dann	um 16 %	dann	um 7 %	
	24		76	Abfall	
	dann		dann	um 41 %	
	22	Verlangsamung	160	Anstieg	
	(kleine Wellen)	um 8 %		um 23 %	

Die Ausbohrung des ganzen Kopf- und Rückenmarkes hat, wie dieser

(1) SPINA : *Ueber eine Methode, an gehirn- und rückenmarkslosen Säugethieren zu experimentiren*. PFLÜGER's Archiv, Bd. 78, 1899.

Versuch lehrt, keinen beträchtlichen Einfluss auf das qualative Verhalten der Blutdruckscurve nach der Injection des Monomethylaminchlorhydrats. Der Blutdruck fällt und steigt dann wieder über die Norm an, wie dies beim intacten Rückenmarke beobachtet worden ist, nur ist der Anstieg geringer. Es kann demnach sowohl die erstere wie die letztere Erscheinung durch eine Beeinflussung der vasoconstrictorischen und vasodilatatorischen bulbären oder spinalen Centren allein nicht erklärt, es muss vielmehr gefolgert werden, dass die Blutdrucksdepression peripheren Ursprungs sein muss — es wird dies später noch besprochen werden — und dass die Blutdruckserhöhung zum Theile auch durch eine Erregung der peripheren vasoconstrictorischen Apparate bewirkt wird. Der Effect der letzteren ist ein ganz deutlicher, er betrug ja nach der ersten Injection 28 %. Der genannten Substanz kommt somit zum Unterschiede von der Einwirkung der Ammoniumsalze das Vermögen zu, die peripheren vasoconstrictorischen Vorrichtungen in einer sicher nachweisbaren Weise zu erregen.

Hinsichtlich des Blutdruckes ist noch eine Bemerkung zu machen.

Ich habe des Oefteren, aber nicht regelmässig beobachtet, dass vor der Blutdruckssenkung der Blutdruck einen leichten Anstieg aufweist. Ich will diese Erscheinung als initiale Blutdrucksteigerung bezeichnen.

Oft macht dieselbe den Eindruck, als ob sie durch die mit der intravenösen Injection verbundenen Manipulationen bedingt wäre, in anderen Fällen erscheint sie aber erst nach der vollzogenen Injection und kann demnach nicht auf diese zurückgeführt werden. Dies war beispielsweise der Fall bei der zweiten Injection im Versuche II und auch im Versuche III tritt die initiale Drucksteigerung klar zu Tage. Dieselbe ist aber immer gering und von kurzer Dauer. In Betreff dieser Erscheinung muss nun auch ausgesagt werden, dass dieselbe in gleicher Weise durch Erregung von peripheren Apparaten zu Stande kommt.

Der Versuch III legt des Weiteren dar, dass das Auftreten der Pulsbeschleunigung durch die Ausbohrung des Rückenmarkes nicht verhindert wird. Die Pulsretardation mit der Erhöhung der Pulswellen trat, da ja durch die Ausbohrung die Vaguscentra zerstört werden, entsprechend den oben mitgetheilten Erfahrungen nicht ein.

Betreffs der Pulsacceleration wurde bis jetzt angeführt, dass dieselbe trotz der beiderseitigen Vagotomie, Atropinisirung und trotz der Zerstörung des Kopf- und Rückenmarkes eintritt. Damit erscheint die Annahme, jene Substanz könnte die Nervi accelerantes erregen, nahezu ausgeschlossen. Trotzdem suchte ich mich über die Einwirkung jener Substanz auf die Pulsfrequenz nach Zerstörung der Nervi accelerantes zu orientiren,

Versuch IV.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Exstirpation der Nervi accelerantes. Injection von 20 %-iger Lösung des Monomethylammoniumchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	17		116		
Injection von 5 c.c.	17		130	Anstieg	Der Druckanstieg
	dann		dann	um 12 %	dauerte 3 Secunden.
	21	Beschleunigung	86	Abfall	
	dann	um 23 %	dann	um 26 %	
	13	Verlangsamung	170	Anstieg	Der Druck steigt
	(hohe	um 23 %		um 46 %	sehr langsam.
	Wellen)				
Vor der Injection.	13		170		
	(hohe				
	Wellen)				
Injection von 5 c.c.	17	Beschleunigung	132	Abfall	
	dann	um 30 %	dann	um 22 %	
	11	Verlangsamung	250	Anstieg	Die hohen Wellen
	(hohe	um 14 %		um 47 %	dauerten lange.
	Wellen)				
Vor der Injection.	18		206		
Injection von 4 c.c.	19	Beschleunigung	212	Anstieg	
		um 5 %	dann	um 3 %	
		Verlangsamung	140	Abfall	Krämpfe; es trat Herzarythmie ein, das Thier verendete; die Krämpfe überdauerten die Herzbewegungen. Die Curarewirkung war schwächer geworden.
		um 11 %		um 32 %	

Aus dem Versuche folgt somit, dass auch nach Resection der Ganglia stellata noch eine Pulsacceleration von 30 % eintreten kann. Die Pulsbeschleunigung ist somit nicht die Folge einer Reizung der Nervi accelerantes. Dieselbe kann demnach nur durch eine Einwirkung auf das Herz selbst — auf den Muskel oder die intracardialen Centra — hervorgerufen sein.

Im Übrigen erleidet die kymographische Curve durch die Durchtrennung der Accelerantes keine erheblichen Veränderungen. Die Blutdrucksdepression und der ihr folgende Anstieg mit Pulsretardation und hohen Wellen treten deutlich auf. Auch die initiale Blutdruckssteigerung kann sich bemerkbar machen.

Das folgende Protocoll lehrt in Bezug auf die Acceleration der Herzarbeit dasselbe wie das Protocoll IV.

Als eine abweichende Erscheinung ist das Ausbleiben der Depression nach der ersten Injection anzusehen. Wahrscheinlich war die injicirte Dosis relativ klein. Auch nach der zweiten Injection war die Depression

nicht ganz deutlich. Die dritte Einspritzung (5 c.c.) war aber von einem sehr tiefen Abfall des Blutdruckes begleitet.

Versuch V.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Nervi accelerantes exstirpirt, Injection von 20 %-iger Lösung des Monomethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	18		54		
Injection von 3 c.c.	27	Beschleunigung um 50 %	110	Anstieg um 103 %	Der Blutdruck steigt allmählig.
Vor der Injection.	27		110		
Injection von 4 c.c.	26	Verlangsamung um 8 %	166 dann	Anstieg um 51 %	
	unzählbar dann		140 dann	Anstieg um 27 %	
	30	Beschleunigung um 11 %	220	Anstieg um 100 %	
Vor der Injection.	30		160		
Injection von 5 c.c.	26 dann unzählbar		208 dann 88	Anstieg um 23 % Abfall um 45 %	Nach weiterer Injection verendete der Hund.

Hinsichtlich der Depression des Blutdruckes wurde bis jetzt gezeigt, dass keiner der angeführten Versuchseingriffe, eine genügende Dosirung vorausgesetzt, dieselbe zu verhindern vermag. Dieselbe tritt auch nach Ausbohrung des ganzen Markes auf und kann, wie schon erwähnt worden ist, durch eine erregende Einwirkung auf die vasodilatatorischen oder durch Schwächung von vasoconstrictorischen Centren in der Oblongata oder im Rückenmarke nicht erklärt werden. Um über ihre Ursache in's Klare zu kommen, habe ich das Gefässgebiet des Splanchnicus nach der schon beschriebenen Methode(1) durch Unterbindung aller Bauchorgane aus dem Kreislaufe ausgeschaltet.

Versuch VI.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis met den Kymograph verbunden. Unterbindung sämmtlicher Bauchorgane. Intraarterielle Injection von 125 c.c. physiologischer Kochsalzlösung. Injection von 20 %-iger Lösung des Monomethylaminchlorhydrats in die Jugularvene.

---

(1) *Ueber die Einwirkung der Ammoniumsalze, etc.* Dieses Archiv, VII, p. 229.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	16		144		
Injection von 4 c.c.	16		160	Anstieg	
	dann		dann	um 11 %	
	23	Beschleunigung	110	Abfall	
	dann	um 43 %	dann	um 23 %	
	18		124		
	(höhere				
	Wellen)				
Vor der Injection.	16		130		
Injection von 3 c.c.	18	Beschleunigung	144	Anstieg	
	dann	um 12 %	dann	um 10 %	
	21	Beschleunigung	62	Abfall	
	dann	um 31 %	dann	um 52 %	
	10	Verlangsamung	110		
	(hohe	um 37 %			
	Wellen)				

Aus dem Versuche geht hervor, dass die Depression des Blutdruckes trotz der Ausschaltung des Splanchnicusgebietes eintritt. Nach derselben erhebt sich dann der Blutdruck wieder, erreicht aber die Höhe, welche er vor der Depression eingenommen hat, nicht. Die initiale Steigerung des Blutdruckes und die Acceleration der Herzarbeit tritt gleichfalls in Erscheinung, so auch die Pulsretardation mit erhöhten Pulswellen.

Diese Ergebnisse führen zu den nachfolgenden Schlussfolgerungen. Die Depression des Blutdruckes, von welcher schon gesagt wurde, dass dieselbe nicht centralen Ursprungs ist, kann auch durch irgend eine periphere Einwirkung im Splanchnicusgebiete nicht bewirkt sein, denn das letztere war hier eliminirt. Es konnte sich möglicherweise noch um eine periphere Einwirkung auf vasomotorische Apparate ausserhalb jenes Gebietes handeln. Ich habe mich aber durch Beobachtung des Ausflusses von venösem Blute aus der Jugularis zur Zeit der Depression des Blutdruckes überzeugt, dass die ausfliessende Blutmenge gleich bleibt oder geringer wird. Wäre die Depression durch Erweiterung der Gefässe bedingt, müsste sich der Ausfluss verstärken (1). Die Blutdruckssenkung kann demgemäss nur als das Ergebniss einer Schädigung des Herzens durch die injicirte Substanz angesehen werden. Das Herz wird in seiner Thätigkeit geschwächt und vermag darum den Blutdruck nicht auf der normalen Höhe zu erhalten. Gleichzeitig geht eine Beschleunigung der

(1) Es empfiehlt sich die Ausflussmenge an Thieren zu beobachten, bei welchen der Blutdruck durch die Ligirung der Baucheingeweide nicht übermässig gesunken ist und darum die Injection der physiologischen Kochsalzlösung entbehrlich ist.

Herzarbeit einher, bei welcher die Herzcontractionen in Form kleiner Wellen auf der Curve in Erscheinung treten. Auch in dieser Richtung stimmt die Monomethylaminverbindung in ihrer Wirkung mit den Ammoniumsalzen überein.

Da nach Ausschaltung des Splanchnicusgebietes der in Folge der Injection gesunkene Blutdruck nicht mehr seine frühere Höhe erreicht, muss geschlossen werden, dass die nach der Injection auftretende, die Norm überschreitende Blutdruckssteigerung bei intactem Splanchnicusgebiete ihren Grund in der Contraction der diesem Gebiete angehörenden Gefässe in erster Reihe findet und zwar sind es vorzugsweise die bulbären vasoconstrictorischen Centren für dieses Gebiet, welche die Gefässe zur Contraction bringen.

Auch die initiale Blutdruckserhebung wird durch die Ligatur der Bauchorgane nicht aufgehoben. Über diese Erscheinung möchte ich folgendes bemerken. Da dieselbe oft mit Acceleration des Pulses einhergeht, könnte man der Vermuthung Raum geben, dass der Blutdruck darum ansteigt, weil das Herz rascher arbeitet. Ich habe indess auch Fälle beobachtet, bei welchen die Acceleration später, nach der initialen Erhebung eingetreten ist. Diese Erfahrung leitet zu der Folgerung, dass der initiale Anstieg des Blutdruckes nicht von der beschleunigten Herzarbeit bewirkt wird, sondern aller Wahrscheinlichkeit zufolge denselben Ursprung besitzt, wie die Steigerung des Blutdruckes nach der Depression.

Von diesem Standpunkte ausgehend, musste dann weiter gefolgert werden, dass die initiale Erhebung des Blutdruckes auch durch Contraction von Gefässen, welche nicht dem Splanchnicusgebiete angehören, bewirkt werden kann.

Ein Überblick lehrt demnach : Das Monomethylaminchlorhydrat ruft wie die Ammoniumsalze eine Depression des Blutdruckes unter gleichzeitiger Acceleration der Herzarbeit, hierauf Blutdruckssteigerung unter gleichzeitiger Retardation des Pulses und Erhöhung der Pulswellen hervor.

In Bezug auf die Depression des Blutdruckes wirken die Ammoniumsalze und das Monomethylaminchlorhydrat gleich, beide schwächen die Arbeit des Herzens, auf das letztere direct einwirkend. Nach ungenügenden Dosen kann die Depression ausbleiben und es tritt dann nur die Blutdruckssteigerung in Erscheinung.

Hinsichtlich der Acceleration ist ein gewisser Unterschied zu constatiren. Die Ammoniumsalze bewirken die Pulsbeschleunigung durch

Einwirkung auf die Nervi accelerantes und das Herz, während bei dem Monomethylaminchlorhydrat eine Beeinflussung der ersteren nicht zu constatiren ist.

Die Blutdruckssteigerung bewirken die Ammoniumsalze in erster Reihe durch Erregung der bulbären und spinalen vasoconstrictorischen Centra, während die Beeinflussung der peripheren Apparate äusserst gering ist. Das Monomethylaminchlorhydrat äussert aber seine Einwirkung auch auf die peripheren vasoconstrictorischen Apparate in einer eclatanten Weise.

In Bezug auf die Retardation und Erhöhung der Blutwellen verhalten sich beide Substanzen gleich.

Endlich ist noch anzuführen, dass eine deutliche, von dem Injectionsmechanismus unabhängige initiale Erhöhung des Blutdruckes bei den Ammoniumsalzen nicht zu constatiren ist.

Endlich wäre zu bemerken, dass das Monomethylaminchlorhydrat im Allgemeinen weniger giftig wirkt als die Ammoniumsalze, da man zur Erreichung der vollen Wirkung, namentlich des Todes des Versuchsthieres grösserer Dosen bedarf.

Dimethylamin.

Das Dimethylamin kommt in der Häringslake vor und bildet sich bei der Fäulniss von Fischen.

Dasselbe ist bei 0°C eine Flüssigkeit, bei + 7°C siedet es, specif. Gewicht bei — 6°C : 0,686, es riecht nach Ammoniak und Häringslake.

Im Grossen wird es ähnlich dem Monomethylamin dargestellt, denn es entsteht bei Einwirkung von salpetriger Säure auf Dimethylanilin.

Als Eigenthümlickeit des Dimethylamins wäre zu erwähnen seine Löslichkeit in Chloroform, welches somit als ein gutes Extractionsmittel für Dimethylamin benützt werden kann.

In den vorliegenden Experimenten ist das Chlorhydrat der Base in 20 %-iger Lösung benützt worden.

Versuch VII.

Ein alter, schlecht genährter Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Lösung des Dimethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	26		40		Der Blutdruck ist auffallend niedrig.
Injection von 3 c.c.	26		40		
Vor der Injection.	24		36		
Injection von 5 c.c.	23	Verlangsamung um 4 %	54	Anstieg um 50 %	
Vor der Injection.	25		80		
Injection von 5 c.c.	22 dann 22 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 12 % Verlangsamung um 12 %	120 dann 100	Anstieg um 50 %	
Durchtrennung der Vagi.					
Vor der Injection.	23		70		
Injection von 5 c.c.	23		84	Anstieg um 20 %	
Injection von Atropin.					
Vor der Injection.	26		50		
Injection von 5 c.c.	24	Verlangsamung um 7 %	56	Anstieg um 12 %	
Intraarterielle Infusion von 225 c.c. physiologischer Kochsalzlösung, um den niederen Blutdruck zu heben.					
Vor der Injection.	25		122	Anstieg um 13 %	
Injection von 8 c.c.	24 dann 24 dann 25	Verlangsamung um 4 % Verlangsamung um 4 %	138 dann 128 dann 154	Anstieg um 26 %	

Die Wirkung des Dimethylaminchlorhydrats scheint den Ergebnissen dieses Versuches zufolge von der des Monomethylaminchlorhydrats eine grundverschiedene zu sein. Denn die Injection des Dimethylaminchlorhydrats bewirkte bloss eine Steigerung des Blutdruckes. Erst als vor der letzten Injection durch intraarterielle Einspritzung von warmer physiologischer Kochsalzlösung der Druck auf 122 mm. erhöht worden war, bewirkte die Substanz einen Anstieg des Blutdruckes, hierauf eine Depression des Blutdruckes mit darauffolgender Erhebung desselben über die Ausgangshöhe, Veränderungen wie sie das Monomethylaminchlorhydrat hervorruft. Es wird bald gezeigt werden, *dass das eben geschilderte Verhalten des Blutdruckes auch ohne Zuhilfenahme der intraarteriellen Infusion zur Beobachtung gelangt.*

An den Anstieg des Blutdruckes knüpfte sich, wie der Versuch des Weiteren lehrt, eine Retardation des Pulses, welche auch nach Durchtrennung der Vagi und Atropinisirung des Thieres nicht ausgeblieben ist,

Dieselbe kann somit nicht von einer Erregung des centralen oder peripheren Vagusapparates abgeleitet werden. Zu bemerken ist, dass das Versuchsthier, wie schon der auffallend niedrige Blutdruck lehrt, nicht normal war.

Die Wiederholungen des Versuches an anderen Thieren ergaben folgendes :

Versuch VIII.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Lösung des Dimethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	20		138		
Injection von 4 c.c.	23	Beschleunigung um 15 %	180	Anstieg um 30 %	
	dann 23	Beschleunigung um 15 %	dann 124	Abfall um 10 %	
	dann 12 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 40 %	194	Anstieg um 40 %	
Vor der Injection.	17		142		
Injection von 5 c.c.	22	Beschleunigung um 29 %	196	Anstieg um 38 %	
	dann 21	Beschleunigung um 23 %	dann 134	Abfall um 5 %	
	dann 16 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 6 %	170	Anstieg um 19 %	
Durchtrennung der Vagi und Injection von Atropin.					
Vor der Injection.	14		200		
Injection von 5 c.c.	26	Beschleunigung um 84 %	160	Abfall nm 20 %	
	dann 15	Beschleunigung um 5 %	dann 224	Anstieg um 12 %	

Die Ergebnisse dieses Versuches weisen auf eine gleichartige Wirkung des Dimethylaminchlorhydrats mit jener des Monomethylaminchlorhydrats hin. Zuerst tritt die initiale Drucksteigerung ein, dann fällt der Blutdruck, um sich hierauf, namentlich nach der ersten Injection, über seinen ursprünglichen Stand (vor der Injection) zu erheben. Auch die Pulsfrequenz erleidet die nach Injection des Monomethylaminchlorhydrats beobachteten Veränderungen. Der Puls wird während der initialen Drucksteigerung und der Depression rascher, nachdem aber der Blutdruck nach der Depression sein Maximum erreicht hat, tritt Retardation mit hohen Wellen auf. Diese und die Retardation verschwinden nach beiderseitiger

Vagotomie. Sie finden demnach ihren Ursprung in einer centralen Reizung der Herzvagi.

Es wird an der Hand von Versuchen später gezeigt werden, dass die Depression nach der Einwirkung des Dimethylaminchlorhydrats, gleich wie dies nach der des Monomethylaminchlorhydrats der Fall war, durch Schädigung der Herzthätigkeit bedingt wird. Es bleibt demgemäss, wenn die Differenz in den Ergebnissen der Versuche VII und VIII aufgeklärt werden soll, nur die Erklärung übrig, das jene Differenz durch individuelle Eigenschaften der Thiere bedingt wird.

Hinsichtlich des Versuches VII ist indess noch ein Moment zu berücksichtigen. Der Blutdruck war ein auffallend niedriger, wie ihn normale Thiere sonst nicht aufweisen. Die Depression trat bei diesem Thiere erst ein, als der Druck durch Infusion physiologischer Kochsalzlösung künstlich erhöht worden war. Es wäre darum möglich, dass in dem Versuche VII nur eine Steigerung des Blutdruckes sich darum geltend gemacht hat, weil die Depression desselben ausgeblieben ist.

Auch in Betreff der Pulsfrequenz wies der Versuch VII, wie schon mitgetheilt worden ist, Differenzen auf. Es trat eine Retardation des Pulses auf. Überraschend ist diese Abweichung wohl nicht, denn die Acceleration des Pulses erscheint an die Depression des Blutdruckes gebunden, die letztere ist aber ausgeblieben und darin dürfte auch der Grund für das Ausbleiben der ersteren gelegen sein.

Im Versuche VIII, in welchem die Depression klar zu Tage trat, war auch die Acceleration des Pulses zu beobachten. Dieselbe trat nach der Injection des Dimethylaminchlorhydrats auch dann auf, als das Thier nach der Vagotomie mit Atropin vergiftet worden war. Die Beschleunigung des Pulses durch das Dimethylaminchlorhydrat kann demgemäss ihren Grund nicht in einem Nachlass des Vagustonus haben.

Fassen wir das Mitgetheilte kurz zusammen, so kann über das Dimethylaminchlorhydrat ausgesagt werden, dass seine Wirkungsweise im Ganzen zwar jener des Monomethylaminchlorhydrats ähnlich ist, dass es aber trotzdem Unterschiede zwischen ihnen gibt. *Die initiale Drucksteigerung tritt beim Dimethylaminchlorhydrat regelmässiger und deutlicher ein, die centrale Vagusreizung ist geringer und seltener* und bei einer niederen Ausgangsgrösse des Blutdruckes kann die Depression des Druckes und die ihr beigesellte Acceleration ausbleiben. Die Wirkung des Dimethylaminchlorhydrats tritt am klarsten nach der ersten Injection, eine wirksame Dosis vorausgesetzt, zu Tage.

Um den centralen Ursprung der Pulsretardation in der Phase des

erhöhten Blutdruckes sicherer zu begründen, füge ich hier noch ein Protocoll eines Versuches bei. In den früher mitgetheilten Experimenten wurde die Vagotomie erst am Schlusse der Versuche ausgeführt. In dem nun folgenden Versuche wurde dieselbe gleich zu Beginn des Experimentes, also am frischen Thiere, vollzogen.

Versuch IX.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Durchtrennung der Vagi, Injection von 20 %-iger Lösung des Dimethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	27		106		
Injection von 4 c.c.	26	Verlangsamung um 3 %	136	Anstieg um 28 %	
	dann		dann		
	37	Beschleunigung um 37 %	78	Abfall um 26 %	
	dann		dann		
	35	Beschleunigung um 29 %	174	Anstieg um 64 %	
Vor der Injection.	35		174		
Injection von 4 c.c.	31	Verlangsamung um 11 %	192	Anstieg um 10 %	
			dann		
	Puls-unzählbar		132	Abfall um 24 %	Puls unzählbar wegen Blutgerinnung.
	dann		dann		
	36	Beschleunigung um 14 %	224	Anstieg um 20 %	

Es ist demnach nicht zu bezweifeln, dass die Pulsretardation mit gleichzeitiger Erhöhung der Pulswellen durch centrale Vagusreizung bedingt wird. Ausserdem lehrt der Versuch, dass die initiale Blutdrucksteigerung nicht immer mit einer Acceleration des Pulses einhergeht, dass dieselbe demnach nicht durch beschleunigte Herzthätigkeit erklärt werden kann.

Um zu erfahren, ob das Dimethylaminchlorhydrat wie das Monomethylaminchlorhydrat auf die peripheren vasoconstrictorischen Apparate einwirkt, wurde der folgende Versuch ausgeführt.

Versuch X.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Durchtrennung des verlängerten Markes. Injection von 20 %-iger Lösung des Dimethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in °/o	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in °/o	ANMERKUNG
Vor der Injection.	28		150		
Injection von 3 c.c.	28		168	Anstieg um 12 °/o	
	dann 35	Beschleunigung um 25 °/o	dann 82	Abfall um 45 °/o	
	dann 37	Beschleunigung um 32 °/o	98		
	dann 25 (kleine Wellen)	Verlangsamung um 10 °/o	dann 180	Anstieg um 20 °/o	
Vor der Injection.	23		150		
Injection von 3 c.c.	23		156	Anstieg um 4 °/o	
	dann 30	Beschleunigung um 30 °/o	dann 64	Abfall um 57 °/o	
	dann 27 (kleine Wellen)	Beschleunigung um 17 °/o	dann 124		
Später fiel der Blutdruck stark ab, dann intraarterielle Infusion von 225 c.c. physiologischer Kochsalzlösung. Atropininject.					
Vor der Injection.	25		138		
Injection von 4 c.c.	25		158	Anstieg um 14 °/o	
	dann 28	Beschleunigung um 12 °/o	dann 100	Abfall um 27 °/o	
	dann 27	Beschleunigung um 8 °/o	dann 150	Anstieg um 8 °/o	

Aus dem Versuche ist zu ersehen, dass trotz der Durchtrennung der Oblongata die Blutdruckscurve qualitativ das gewöhnliche Verhalten zeigt. Dieselbe zeigt den initialen Anstieg, dann die Depression und hierauf abermals einen Anstieg, der nach der ersten Injection den initialen um etwas übertrifft. Damit ist der Beweis gegeben, dass das Dimethylaminchlorhydrat den Blutdruck auch ohne Beeinflussung der bulbären Centren zu steigern vermag.

Auch in Bezug auf diese eben geschilderte Erscheinung ist die erste Injection die wirksamste.

Die Acceleration der Herzthätigkeit wird durch die Durchschneidung des Kopfmarkes nicht wesentlich geändert, dieselbe kann demgemäss nicht durch Erregung von bulbären Centren bewirkt werden. Da dieselbe aber nach der der Oblongatadurchtrennung folgenden Atropinisirung gleichfalls in Folge der Injection des Dimethylaminchlorhydrats zur Beobachtung gelangt ist, kann dieselbe als eine Folge von Lähmung oder Schwächung des peripheren Vagusapparates nicht aufgefasst werden. Damit steht auch die im Versuche VIII gemachte Erfahrung im Einklange.

Auch die mit den hohen Blutwellen einhergehende Retardation trat, da dieselbe centralen Ursprunges ist, nach der Oblongatadurchschneidung nicht in Erscheinung. Nur nach der ersten Injection wies der Puls in der Phase des zweiten Blutdrucksanstieges eine kleine Retardation aber ohne hohe Pulswellen auf, doch trat sie nach der Atropinisirung nicht mehr auf. Es konnte darum möglich sein, dass das Dimethylaminchlorhydrat den peripheren Vagusapparat etwas erregt hat. Bestimmtes lässt sich aber über diese Erscheinung als eine Ausnahme nicht aussagen.

Versuch XI.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Beiderseitige Exstirpation des Ganglium stellatum. Injection von 20 %-iger Lösung des Dimethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	16		158		
Injection von 3 c.c.	13 (hohe Wellen) dann	Verlangsamung um 18 %	174 dann	Anstieg um 10 %	
	23 dann	Beschleunigung um 43 %	126 dann	Abfall um 20 %	
	27	Beschleunigung um 68 %	210	Anstieg um 32 %	
Durchtrennung der Vagi.					
Vor der Injection.	25		184		
Injection von 3 c.c.	25 dann		206 dann	Anstieg um 12 %	
	26 dann	Beschleunigung um 4 %	144 dann	Abfall um 21 %	
	27	Beschleunigung um 8 %	214	Anstieg um 16 %	
Atropininjection.					
Vor der Injection.	27		152		
Injection von 3 c.c.	27 dann		168 dann	Anstieg um 10 %	
	27 dann		90 dann	Abfall um 40 %	
	26	Verlangsamung um 3 %	164	Anstieg um 8 %	
Ausbohrung des Rückenmarkes, intraarterielle Infusion der physiolog. Kochsalzl.					
Vor der Injection.	25		212		
Injection von 3 c.c.	25 dann		216 dann	Anstieg um 2 %	
	27 dann	Beschleunigung um 8 %	160 dann	Abfall um 24 %	
	28	Beschleunigung um 12 %	216	Anstieg um 2 %	
Vor der Injection.	25		192		
Injection von 3 c.c.	26 dann	Beschleunigung um 4 %	196 dann	Anstieg um 2 %	
	27 dann	Beschleunigung um 8 %	156 dann	Abfall um 19 %	
	28	Beschleunignng um 12 %	178		

Es wurde schon oben gezeigt dass die Acceleration des Pulses nicht centralen Ursprungs sein kann. Diese Schlussfolgerung findet in dem mitgetheilten Protocolle ihre Bestätigung. Nach Zerstörung der Nervi accelerantes brachte das Dimethylaminchlorhydrat eine deutliche Pulsbeschleunigung (43 %) zu Stande, auch nach der nachfolgenden Vagotomie war dieselbe nach der Injection des Dimethylaminchlorhydrats nachzuweisen.

Als eine Ausnahmserscheinung ist das Auftreten einer Pulsretardation mit hohen Wellen während der initialen Drucksteigerung — nach der ersten Injection — zu bemerken.

Der Versuch zeigt des Weiteren, dass nach gänzlicher Ausrottung des Rückenmarkes beim atropinisirten Thiere das qualitative Verhalten des Blutdruckes keine wesentliche Änderung erleidet, wohl aber nach der quantitativen Richtung hin. Nach der Ausbohrung ist der initiale Anstieg des Blutdruckes ein geringerer, hierauf tritt die Depression mit der ihr folgenden Drucksteigerung ein. Die letztere ist selbst nach der ersten Injection unbedeutend, denn sie übertraf den Ausgangsdruck vor der Injection nur um ein Geringes (4 mm.). Die Wirkung des Dimethylaminchlorhydrats auf die peripheren vasoconstrictorischen Apparate ist somit eine geringe.

Die Pulsretardation blieb aus, da ja die Vaguscentra durch die Ausbohrung des Markes zerstört waren. Auch der periphere Hemmungsapparat war durch Atropinisirung ausser Function gesetzt.

Die Acceleration des Pulses trat auch nach der Ausbohrung des Rückenmarkes und Atropinisirung des Thieres auf.

Da die Ausbohrung des Kopf- und Rückenmarkes in dem Versuche XI als 4. Versuchseingriff ausgeführt worden ist, theile ich hier ein Protocoll eines Experimentes mit, bei welchem das Kopf- und Halsmark gleich zu Beginn des Versuches zerstört worden sind.

Versuch XII.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, linke Arteria femoralis mit den Kymograph verbunden. Ausbohrung des ganzen Rückenmarkes. Injection von 20 %-iger des Dimethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	28		170		
Injection von 5 c.c.	26	Verlangsamung	190	Anstieg	
	dann	um 7 %	dann	um 12 %	
	23	Verlangsamung	120	Abfall	
		um 17 %	später	um 29 %	
			170		
Vor der Injection.	21		156		
Injection von 10 c.c.	20	Verlangsamung	167	Anstieg	
	dann	um 5 %	dann	um 5 %	
	22	Beschleunigung	60	Abfall	
		um 5 %	später	um 61 %	
			160	Anstieg	
				um 2 %	
Vor der Injection.	21		56		
Injection von 10 c.c.	21	keine	65	Anstieg	
				um 16 %	Dann folgte der Abfall bis zur Abscisse und Tod des Thieres unter Retardation der Herzthätigkeit.

Auch dieser Versuch legt dar, dass die Drucksteigerung nach Ausbohrung des Markes eintritt, aber eine geringe ist und dass die Depression trotz der Ausbohrung sich einstellt. Nach der letzten Injection trat eine tödtliche Depression unter Retardation der Herzthätigkeit ein, wie sie auch bei den Ammoniumsalzen(1) beobachtet worden ist.

Hinsichtlich der Depression des Blutdruckes wurde bisher gezeigt, dass dieselbe auch nach Zerstörung des ganzen Kopf- und Rückenmarkes auftritt. Dieselbe kann demnach nicht durch Beeinflussung der bulbären oder spinalen Centren durch das Dimethylaminchlorhydrat zu Stande kommen. Dieselbe könnte aber durch eine Erregung von peripheren vasodilatatorischen oder Lähmung von peripheren vasoconstrictorischen Apparate und zwar des Splanchnicusgebietes bedingt sein.

Ich habe darum dieses Gebiet durch Eventration des Thieres aus dem Kreislaufe ausgeschaltet. Selbstverständlich tritt an einem derartig präparirten Thiere das früher beschriebene Detail nicht mehr so klar in Erscheinung.

Nach der ersten Injection trat aber trotzdem eine merkliche initiale Drucksteigerung, dann Abfall des Blutdruckes mit dem darauffolgendem Ansteigen desselben ein. Nach der zweiten Injection verendete das Thier.

Hervorzuheben ist erstens das Eintreten der Depression. Dieselbe fiel sehr tief aus und hielt auch lange an. Da hier das Splanchnicusgebiet

(1) L. c.

ausgeschaltet war, könnte dieselbe entweder durch Lähmung oder Erregung vasomotorischer Endapparate ausserhalb des Splanchnicusgebietes oder durch Einwirkung des Dimethylaminchlorhydrats auf das Herz selbst bedingt sein. Um diese Alternative zu entscheiden, wurde entweder der Venendruck oder die Ausflussmenge des Blutes aus der Vena jugularis gemessen (1). Es zeigte sich nun, dass zur Zeit der Depression der venöse Druck fällt oder dass die Ausflussmenge bald unverändert, bald verkleinert, aber niemals vermehrt ist. Die Depression wird demnach auch durch Erweiterung von Blutgefässen ausserhalb des Splanchnicusgebietes nicht bewirkt. Damit bleibt nur die Deduction übrig, dass das Dimethylaminchlorhydrat wie das Monomethylaminchlorhydrat das Herz oder seine intracardialen Centren direct schädigt.

Versuch XIII.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit den Kymograph verbunden. Eventration (Femoralis angeschnitten blutet nicht). Injection von 20 %-iger Lösung des Dimethylaminchlorhydrats in die rechte Vena axillaris. Messung der Blutdruckes in der linken Jugularis mittelst eines Sodamanometers.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	13 (hohe Wellen)		170		Die hohen Wellen fielen mit schwachen Krämpfen des Thieres zusammen.
Injection von 4 c.c.	13		196	Anstieg um 15 %	
	26	Beschleunigung um 50 %	80	Abfall um 53 %	
			120	Anstieg um 29 %	
Vor der Injection.	29		176		
Injection von 4 c.c.	29		206	Anstieg um 17 %	Hierauf rascher Abfall des Blutdruckes und Tod des Thieres.

Ich theile hier noch einen Versuch (XIV) an einem eventrirten Thiere mit, bei welchem ich nach der 3. Injection eine deutliche Erhebung des Blutdruckes (um 25 %) beobachtet habe. Das Dimethylaminchlorhydrat kann demgemäss auch die vasoconstrictorische Centra in der Oblongata

(1) Zur Injection wurde die rechte Vena axillaris benützt, um die Blutströmung in der linken Jugularis nicht zu stören. Die Injection wurde langsam ausgeführt.

für ausserhalb des Splanchnicusgebietes gelegene Gefässbezierke erregen. Da aber bei eventrirten Thieren die Erhöhungen des Blutdruckes nur gering ausfallen, ist wohl als Hauptgrund für die durch das Dimethylaminchlorhydrat bewirkte Drucksteigerung bei nicht eventrirten Thieren eine Reizung der bulbären Centren für das Splanchnicusgebiet anzusehen.

Die Beobachtung des Sodamanometers oder des Blutausflusses aus der Vena jugularis lehrte dasselbe wie im Versuche XIII.

Auch in diesem Versuche dauerte das Stadium der Depression länger als bei Thieren mit intacten Baucheingeweiden.

Versuch XIV.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit den Kymograph verbunden. Eventration (Femoralis eingeschnitten blutet nicht). Injection von 20 %-iger Lösung des Dimethylaminchlorhydrats in die rechte Vena axillaris. Gleichzeitige Messung des Druckes in der Jugularis (links) mittelst eines Sodamanometers.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	31		100		
Injection von 2 c.c.	35	Beschleunigung um 13 %	72	Abfall um 28 %	
Vor der Injection.	33		72		
Injection von 2 c.c.	30 dann 30	Verlangsamung um 9 % Verlangsamung um 9 %	80 dann 66	Anstieg um 11 % Abfall um 8 %	
Vor der Injection.	unzählbar		72		
Injection von 4 c.c.	unzählbar. Die Pulswellen wurden nicht deutlich geschrieben.		90	Anstieg um 25 %	Hierauf rascher Abfall des Blutdruckes und Tod des Thieres.

Ein Vergleich der Wirkung des Monomethylaminchlorhydrats mit jener des Dimethylaminchlorhydrats lehrt demgemäss, dass beide den Kreislauf in ähnlicher Weise beeinflussen. Während aber beim Monomethylaminchlorhydrat die initiale Drucksteigerung nicht regelmässig beobachtet werden kann, tritt diese beim Dimethylaminchlorhydrat nahezu regelmässig auf. Ausserdem bewirkt das Dimethylaminchlorhydrat bei intacten Thieren die Depression des Blutdruckes nicht mit einer solchen Regelmässigkeit, wie es beim Monomethylaminchlorhydrat zu constatiren ist, das Dimethylaminchlorhydrat schädigt somit das Herz im geringeren Maasse als das Monomethylaminchlorhydrat.

Man kann daher die das Leben des Thieres bedrohende Wirkung des Dimethylaminchlorhydrates im Vergleiche zu jener des Monomethylaminchlorhydrats als eine schwächere bezeichnen.

Trimethylamin.

Das Trimethylamin ist in der Natur ziemlich verbreitet. Es kommt in freiem Zustande in der Häringslake, im Steinkohlentheer, weiter im Oleum animale, in den Blättern von Chenopodium vulvaria und Crataegus oxyacantha und Crataegus monogyna, in Arnica montana, Matricaria chamomilla und dem Mutterkorne vor.

Im Grossen wird es ähnlich dem Monomethylamin dargestellt, entsteht reichlich bei der trockenen Destillation der Schlempe der Rübenzuckermelasse, wobei man neben geringen Mengen von Theer ein wässeriges Destillat erhält, welches hauptsächlich aus Methylalkohol, Ammoniaksalzen und Trimethylaminsalzen besteht. Diese sind jedoch sehr stark mit anderen Aminsalzen verunreinigt. Das Ausgangsproduct des Trimethylamins ist in diesem Falle das Betain der Rübe.

Es wurde von BRIEGER in Leichen nach 7 tägiger Fäulniss nachgewiesen, in faulen Fischen, in faulem Kuhkäse, in sehr faulen Miessmuscheln, in faulender Hefe und Mehl und in grosser Menge von GUARECHI und Mosso beim Faulen des Gehirnes beobachtet.

Im Laboratorium wird es durch Destillation von Tetramethylammonium dargestellt, wobei Aethylalkohol und Trimethylamin entstehen.

Es ist eine bei 3°5C. siedende Flüssigkeit, spec. Gewicht bei — 5°C. : 0,662, im concentrirten Zustande riecht das Trimethylamin dem Ammoniak sehr ähnlich, im verdünnten Zustande aber höchst widerwärtig, sodass die Kleider und Finger des damit Arbeitenden mit diesem an faule Fische erinnerden Geruche auf lange Zeit behaftet bleiben.

Das Trimethylamin wurde auch medicinisch verordnet gegen rheumatische Leiden, sowie auch als Diureticum und Diaphoreticum (nach HAGER).

In unseren Versuchen wurde das Trimethylamin als Chlorid in 20 %-iger Lösung verwendet.

Versuch XV.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Lösung des Trimethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	15		96		
Injection von 2 c.c.	19	Beschleunigung	90	Abfall	Die Veränderung
	dann	um 27 %	dann	um 6 %	dauerte 12 Sec.
	18		192	Anstieg	
	(hohe			um 100 %	
	Wellen)				
Vor der Injection.	17		130		
Injection von 4 c.c.	17		64	Abfall	Der Druckabfall
	dann		dann	um 51 %	dauerte 30 Sec.
	17		110		
Vor der Injection.	17		120		
Injection von 5 c.c.	18	Beschleunigung	40	Abfall	Die Dauer des
		um 6 %	dann	um 66 %	Druckabfalles be-
	18		116		trägt 30 Secunden.

Diesem Versuche zufolge müsste angenommen werden, dass das Trimethylaminchlorhydrat ohne vorhergehende initiale Erhebung des Blutdruckes eine Depression mit darauffolgendem Anstiege des Blutdruckes bewirkt. Der letztere kann nach der ersten Injection die Höhe, welche er vor der Injection eingenommen, bedeutend übertreffen. Die Herzthätigkeit erfuhr während der Depression eine Beschleunigung, welche nur nach der ersten Injection, als der Druck wieder angestiegen war, kleiner wurde.

Versuch XVI.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit den Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Lösung des Trimethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	22		58		
Injection von 5 c.c.	32	Beschleunigung	112	Anstieg	
	dann	um 45 %	dann	um 93 %	
	30		60		
Vor der Injection.	30		118		
Injection von 7 c.c.	27	Verlangsamung	140	Anstieg	
	dann	um 10 %	dann	um 18 %	
	28		40	Abfall	Der Druck steigt dann langsam an, bis er die Höhe von 150 mm. erreicht, der Puls wird arythmisch und zählt 22 in 6 Secunden. Die dritte Injection von 10 c.c. rief zunächst Drucksteigerung hervor später erschien ein Abfall auf 24 mm., Puls 24 und von einer grossen Herzarythmie begleitet.
			50	um 66 %	

Dieses Versuchsthier reagirte auf dasselbe Präparat des Trimethylaminchlorhydrats in einer ganz anderen Weise. Der Injection folgte eine beträchtlichere Erhebung des Blutdruckes (93 %), welcher dann bis zu seiner Ausgangshöhe wieder herabsank. Eine Depression kam hier nicht zur Beobachtung, wohl aber nach der zweiten Injection. Hier stieg der Druck zuerst an und sank dann bis auf 40, dann erholte sich der Druck wieder. Dasselbe wiederholte sich auch nach der dritten Injection : der Druck stieg an, dann folgte eine lange währende und tiefe Depression und dann stieg der Druck wieder in die Höhe.

Der Versuch lehrt, dass die Wirkung der ersten Injection von den folgenden auseinander zu halten ist. Die erste Injection bewirkt nur eine immer geringer werdende Drucksteigerung mit sich verlängernden und vertiefenden Depressionen.

Da das Thier des Versuches XV anders reagirte als das in dem eben besprochenen Experimente, wurden die Versuche einige Male wiederholt.

Versuch XVII.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Lösung des Trimethylamin chlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	20		108		
Injection von 5 c.c.	20		230	Anstieg	
	dann		dann	um 113 %	
	20		120		
Vor der Injection.	20		120		
Injection von 5 c.c.	20		134	Anstieg	
	dann		dann	um 12 %	
	20		76	Abfall	
			dann	um 36 %	
			120		Der weitere Verlauf des Versuch war wegen Blutgerinnung gestört.

Der Versuch fiel conform mit dem Versuche XV aus. Die erste Injection wirkt nur drucksteigernd (113 %), die zweite erhöht wohl den Blutdruck auch, aber in einer viel schwächeren Weise und ruft hierauf eine langwährende Depression (auf 76 mm.) hervor.

Eine nochmalige Prüfung ergab dasselbe Resultat, denn, wie der folgende Versuch XVIII lehrt, bewirkte auch die erste Injection nur eine und zwar eine bedeutende (111 %) Erhebung des Blutdruckes, worauf der

Blutdruck zu seinem früheren Stande zurückkehrte. Die zweite Injection steigerte den Blutdruck nur um 12 %, die dem Druckanstiege folgende Depression war ganz deutlich ausgesprochen und die dritte Injection vermehrte den Blutdruck nicht mehr, sondern bewirkte eine langwährende und ausgiebige Depression.

Das Trimethylamin äussert somit nach *wiederholten* Injectionen auf den Blutdruck eine Wirkung, wie wir sie bei Mono- und Dimethylamin kennen gelernt haben : geringer Anstieg des Blutdruckes, Depression und hierauf wieder Anstieg des Blutdruckes bis zur Norm oder über dieselbe. Daraus ergibt es sich, dass das Trimethylamin eigentlich auch eine initiale Druckerhebung zu erkennen gibt. Es könnte somit in Bezug auf den Effect der ersten Injection der Vorstellung Raum gegeben werden, dass man es hier mit dem initialen von keiner Depression unterbrochenen, daher ungestört weiter anwachsenden Druckerhebung zu thun hat.

Versuch XVIII.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Lösung des Trimethylamin chlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	19		120		
Injection von 4 c.c.	15 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 21 %	254 dann 142	Anstieg um 111 %	
Vor der Injection.	15		142		
Injection von 3 c.c.	15 dann 14	Verlangsamung um 6 %	124 dann 150	Abfall um 12 % Anstieg um 4 %	
Vor der Injection.	14		106		
Injection von 3 c.c.	14		88	Abfall um 17 %	

Auch der gleich mitzutheilende Versuch XIX lehrt dasselbe. Die erste Injection erhebt den Blutdruck um 33 %, die zweite nur um 10 %.

Aus dem Mitgetheilten muss geschlossen werden, dass das Versuchsthier des Versuches XV in einer abnormen Weise reagirt hat. Das abweichende Verhalten dieses Thieres bestand, wie schon mitgetheilt wordenist, darin, dass der ersten Injection zuerst eine Depression des Blutdruckes und dann erst eine mächtige Drucksteigerung (100 %) gefolgt ist.

Hinsichtlicht der Pulsfrequenz lehren die Versuche, dass, wenn die durch die erste Injection bedingte Drucksteigerung mächtig ist, die

Herzarbeit manchmal eine Retardation — es werden dann auch höhere Blutwellen verzeichnet — erfahren kann.

Dies tritt aber keineswegs so häufig auf wie beispielsweise bei dem Monomethylaminchlorhydrat, im Gegentheile ist sehr oft der Puls auf der maximalen Höhe des Blutdruckes beschleunigt.

Wiederholte Injectionen bringen immer schwächer werdende Accelerationen zur Beobachtung, um endlich die Herzthätigkeit zu retardiren.

Aus dem Gesagten ergibt sich demnach, dass das Trimethylaminchlorhydrat vorwiegend den Puls accelerirt, den Blutdruck steigert und dass dasselbe eine Pulsretardation mit hohen Wellen nur ausnahmsweise hervorzurufen vermag. Erst bei wiederholten Injectionen büsst es die Fähigkeit den Blutdruck zu steigern successive ein und bringt dann eine Depression des Blutdruckes herbei. Diese Eigenthümlichkeit des Trimethylaminchlorhydrats bleibt unverändert, auch wenn das Thier vagotomirt und dann atropinisirt wird. Es soll dies aus dem folgenden Versuchsprotocolle XIX hervorgehen.

Versuch XIX.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Caratis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Lösung des Trimethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	18				
Injection von 4 c.c.	26	Beschleunigung um 44 %	190 284 dann 190	Anstieg um 33 %	
Vor der Injection.	19		190		
Injection von 4 c.c.	26 dann 25	Beschleunigung um 37 % Beschleunigung um 31 %	210 dann 190	Anstieg um 10 %	
Durchtrennung der Vagi.					
Vor der Injection.	22		200		
Injection von 4 c.c.	22		210 dann 170 später 180	Anstieg um 5 % Abfall um 15 %	
Atropininjection.					
Vor der Injection.	29		242		
Injection von 4 c.c.	27 dann 28 später 28	Verlangsamung um 6 % Verlangsamung um 3 % Verlangsamung um 3 %	248 dann 210 später 234	Anstieg um 2 % Abfall um 13 %	

Die oben angeführte Eigenschaft des Trimethylaminchlorhydrats, den Blutdruck zu steigern und den Puls zu beschleunigen, so auch die Eigenthümlickeit, dass mit den folgenden Injectionen die Druckanstiege und die Acceleration des Pulses geringer werden und sich Depressionen des Blutdruckes einstellen, ist, wie der folgende Versuch (XX) lehrt, auch nach vollständiger Entfernung des Kopf- und Rückenmarkes nachzuweisen.

Versuch XX.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Ausbohrung des Rückenmarkes, Infusion von 225 c.c. physiol. Kochsalzlösung. Injection von 20 %-iger Lösung des Trimethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	19		62		
Injection von 3 c.c.	22	Beschleunigung um 15 %	242 dann 154	Anstieg um 290 %	
Vor der Injection.	19		154		
Injection von 3 c.c.	20 dann 19	Beschleunigung um 5 %	176 dann 116 dann 80	Anstieg um 13 % Abfall um 24 %	
Atropininjection.					
Vor der Injection.	21		80		
Injection von 3 c.c.	21 dann 22	Beschleunigung um 5 %	90 dann 76	Anstieg um 12 % Abfall um 5 %	
Intraarterielle Infusion von 100 c.c. physiol. Kochsalzlösung.					
Vor der Injection.	23		106		
Injection von 3 c.c.	21 dann 24 später 22	Verlangsamung um 8 % Beschleunigung um 4 % Verlangsamung um 4 %	112 dann 96 später 100	Anstieg um 6 % Abfall um 9 %	

Dieser Versuch lehrt demgemäss, dass die Wirkung des Trimethylaminchlorhydrats nach Ausbohrung des Kopf- und Rückenmarkes in ihren wichtigsten Zügen dieselbe bleibt, wie wenn das centrale Nervensystem intact wäre. Das Trimethylaminchlorhydrat muss demnach in erster Reihe auf die Peripherie einwirken.

Der Anstieg des Blutdruckes, der nach der ersten Injection 290 % betrug und mit den folgenden Injectionen geringer wurde, ist demgemäss

durch Einwirkung auf periphere vasoconstrictorische Einrichtungen zu erklären.

Die auf die 2.—5. Injection eintretende Depression muss gleichfalls auf peripherer Wirkung des Trimethylaminchlorhydrats beruhen.

Dasselbe gilt auch von der Acceleration des Pulses, denn dieselbe war noch nach der Atropinisirung des Thieres nachzuweisen und muss demgemäss auf eine directe Einwirkung des Trimethylaminchlorhydrats auf das Herz oder dessen, intracardiale Ganglien bezogen werden.

Bemerkenswerth erscheint mir noch der Effect der letzten (5.) Injection, welcher eine intraarterielle Infusion von physiologischer Kochsalzlösung vorausgegangen war, um den auf 76 mm. gesunkenen Blutdruck zu heben. Derselbe stieg in Folge der Infusion auf 106 mm. an, trotzdem wirkte aber das Trimethylaminchlorhydrat nicht anders, als man in Bezug darauf, dass es die fünfte Injection war, erwarten konnte.

Eine Wiederholung des Ausbohrungsversuches ergab hinsichtlich der Wirkung des Trimethylaminchlorhydrats, wie der Versuch XXI lehrt, dasselbe Resultat, wie der eben besprochene Versuch.

Versuch XXI.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Ausbohrung des Rückenmarkes, Infusion von 225 c.c. physiol. Kochsalzlösung. Injection von 20 %-iger Lösung des Trimethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	17		58		
Injection von 3 c.c.	22 (höhere Wellen)	Beschleunigung nm 29 %	210 dann 154	Anstieg um 262 %	
Vor der Injection.	18		154		
Injection von 3 c.c.	19 (höhere Wellen)	Beschleunigung um 5 %	208 dann 140	Anstieg um 35 %	
Vor der Injection.	19		140		
Injection von 3 c.c.	18 (höhere Wellen) dann 19	Verlangsamung um 5 %	150 dann 96	Anstieg um 5 % Abfall um 31 %	
Injection von Atropin und intraarterielle Infusion von physiol. Kochsalzlösung.					
Vor der Injection.	26		94		
Injection von 3 c.c.	28	Beschleunigung um 7 %	82	Abfall um 13 %	

Wie das früher angeführte Mono- und Dimethylaminchlorhydrat, so wurde auch das Trimethylaminchlorhydrat auf seine Einwirkung auf den Kreislauf nach Eliminirung des Splanchnicusgebietes untersucht. Es sollte durch diesen Versuch constatirt werden, ob die nach der ersten Injection eintretende Steigerung des Blutdruckes und die nach wiederholten Injectionen eintretende Depression des Blutdruckes zur Beobachtung gelangt.

Versuch XXII.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit den Kymograph verbunden. Unterbindung aller Bauchorgane (Aorta nicht ligirt). Injection von 20 %-iger Lösung des Trimethylaminchlorhydrats in die Vena axillaris.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	28		156		
Injection von 4 c.c.	28	Keine	160 dann 130	Anstieg um 2 % Abfall um 16 %	
Vor der Injection.	28		190		
Injection von 3 c.c.	28	Keine	146	Abfall um 23 %	Später fällt noch der Druck auf 100.
Intraarterielle Infusion von 225 c.c. physiol. Kochsalzlösung.					
Vor der Injection.	28		124		
Injection von 1 c.c.	28	Keine	136	Anstieg um 9 %	
			120	Abfall um 3 %	
Vor der Injection.	24		146		
Injection von 3 c.c.	26	Beschleunigung um 8 %	160 dann 122	Austieg um 9 % Abfall um 16 %	

Es erhellt aus dem Versuche, dass der Anstieg des Blutdruckes nach der ersten Injection eingetreten, aber geringfügig ausgefallen ist. Dagegen war die Depression des Blutdruckes eine bedeutende. Dieselbe trat schon nach der ersten Injection ein und wiederholte sich auch, nachdem die intraarterielle Infusion vorausgegangen war. Est ist demnach die blutdrucksteigernde Wirkung des Trimethylaminchlorhydrats, wenn auch zum geringen Theile auch auf die Erregung von peripheren vasoconstrictorischen Apparaten ausserhalb des Splanchnicusgebietes zu beziehen.

Hinsichtlich der Depression des Blutdruckes wurde schon erwähnt, dass dieselbe bei Thieren ohne Rückenmark eingetreten ist. Dieselbe könnte demnach ihren Grund nur in einer Einwirkung auf die peripheren

vasomotorischen Apparate haben. Da hier das Splanchnicusgebiet ausgeschlossen war und die Depression trotzdem eingetreten ist, könnten nur noch die peripheren vasomotorischen Apparate von Gefässen, welche ausserhalb dieses Gebietes liegen, in Frage kommen. Die Beobachtung lehrte aber, dass der Ausfluss des Blutes aus der Jugularis zur Zeit des fallenden und gefallenen Druckes nicht vermehrt, sondern vermindert war. Die Erweiterung der Gefässe ist demnach ganz auszuschliessen und es bleibt demgemäss nur die Schlussfolgerung übrig, dass das Trimethylaminchlorhydrat nach Art der anderen Verbindungen, das Herz selbst oder seine musculomotorischen Ganglien in ihrer Thätigkeit beeinträchtigt, wodurch der Blutdruck zum Sinken gebracht wird.

Ein Überblick lehrt demnach, dass das Trimethylaminchlorhydrat den Blutdruck erhöht, dass nach wiederholten Injectionen aber die Erhebungen des Blutdruckes geringer werden und diesen dann eine Depression des Blutdruckes folgt. Das kann sich so weit steigern, dass endlich nur Senkungen des Blutdruckes eintreten. Die Einwirkung auf die Vaguscentra ist geringer und seltener als bei dem Mono- und Dimethylaminchlorhydrat, das Trimethylaminchlorhydrat beschleunigt vorzugsweise den Puls durch eine directe Beeinflussung desselben.

Es kann weiter behauptet werden, dass das Trimethylamin für das Thier weniger schädlich ist, als es die anderen geprüften Präparate sind.

Der Übersichtlichkeit wegen sind in der beigegebenen Tabelle die chemischen Constitutionsformeln sowie auch die Wirkung der untersuchten Ammoniumsalze (1) und Amine schematisch dargestellt.

Aus der Tabelle ist zu ersehen, dass :

1° Mit Zunahme der Methylirung die initiale Drucksteigerung, die durch Contraction der auch ausserhalb des Splanchnicusgebietes liegenden Gefässe bewirkt wird, zunimmt. Bei den Ammoniumsalzen beobachtet man dieselbe nicht, sie wird erst beim Monemethylaminchlorhydrat häufiger, beim Dimethylaminchlorhydrat constant, beim Trimethylaminchlorhydrat noch deutlicher.

2° Mit Zunahme der Methylirung ist die Wirkung auf das Herz in Bezug auf die das Herz schädigende Wirkung schwächer, so dass beim Trimethylaminchlorhydrat eine grössere Depression des Blutdruckes erst nach wiederholten Injectionen eintritt.

3° Die Wirkung auf das Herz hinsichtlich der Acceleration zur Zeit der Blutdruckssenkung ändert sich mit der Zunahme der Methylirung

(1) L. c.

CHEMISCHE CONSTITUTION	INITIALE BLUTDRUCKSTEIGERUNG	DEPRESSION des BLUTDRUCKES	ACCELERATION des PULSES	ZWEITE DRUCKSTEIGERUNG	RETARDATION DES PULSES mit HOHEN PULSWELLEN
$(H)(H)(H) \gt N \lt (H)(Cl)$ Ammoniumchlorid.		durch directe Einwirkung auf das Herz; tief, leicht tödtend.	durch Reizung der N. accelerantes und des Herzens selbst.	durch Erregung bulbärer vasoconstrict. Centra; periphere Einwirkung gering.	durch centrale Reizung der Herzvagi.
$(CH_3)(H)(H) \gt N \lt (H)(Cl)$ Monomethylamin-chlorhydrat.	*nicht regelmässig* eintretend; durch Erregung der vasoconstrictorischen Centra vorzugsweise für das Splanchnicusgebiet; Erregung peripherer vasoconstrict. Apparate gering.	Entstehungsweise wie oben, aber die Depressionen fallen geringer aus.	durch Einwirkung auf das Herz.	durch Erregung der vasoconstr. Centra; periphere Einwirkung stärker.	durch centrale Reizung der Herzvagi, aber schwächer.
$(CH_3)(CH_3)(H) \gt N \lt (H)(Cl)$ Dimethylamin-chlorhydrat.	*regelmässig* eintresend; Entstehungsweise wie beim Monomethylamin.	Entstehungsweise wie beim Monomethylamin, die Depressionen sind geringer.	durch Einwirkung auf das Herz.	durch Erregung der vasoconstr. Centra; periphere Einwirkung wie beim Monomethylamin.	tritt nicht regelmässig ein.
$(CH_3)(CH_3)(CH_3) \gt N \lt (H)(Cl)$ Trimethylamin-chlorhydrat.	*gross* (nach der ersten Injection), nach den folgenden Injectionen geringer, aber regelmässig eintretend. Reizung von peripheren vasoconstrictorischen Vorrichtungen.	fehlt nach der ersten Injection; bei den folgenden entsteht sie auf dieselbe Weise, wie bei den anderen Verbindungen; die Depressionen sind geringer.	durch Einwirkung auf das Herz.	hauptsächlich durch periphere Beeinflussung der Gefässe.	tritt ausnahmsweise ein.

auffallend nicht. Bei den Ammoniumsalzen ist dieselbe aber central — durch Erregung der Nervi accelerantes — und peripher — durch directe Einwirkung auf das Herz. Bei den Methylaminen fällt aber die centrale Erregung aus und es bleibt nur die periphere Erregung des Herzens.

4° Die Reizung der vasoconstrictorischen Nervenapparate ist bei den Ammoniumsalzen hauptsächlich central, wird aber bei den Methylaminen central und peripher, um beim Trimethylamin ausschlieslich peripher, zu werden. An der Contraction betheiligen sich in erster Reihe die Gefässe des Splanchnicusgebietes, aber auch die Gefässe der anderen Körpergebiete.

5° Die centrale Erregung des Herzvagus wird mit der Zunahme der Methylirung geringer und seltener.

6° Die Giftigkeit der Methylamine nimmt mit der Zunahme der Methylirung ab, insofern, als dieselbe bei den Ammoniumsalzen am grössten und beim Trimethylamin am schwächsten ist.

Dem hochgeehrten Herrn Hofrath Professor Dr A. Spina für die allseitige und wirksame Unterstützung bei dieser Arbeit statte ich hiemit meinen wärmsten und innigsten Dank ab.

Erklärung der Curven.

Fig. I. — Bei α wurde die intravenöse Injection beendigt. Es folgt der Abfall des Blutdruckes bis zur Abscisse und es erfolgt der Tod des Thieres.

Fig. II. — Bei α wurde die intravenöse Injection beendigt, dann Anstieg des Blutdruckes über die Ausgangshöhe.

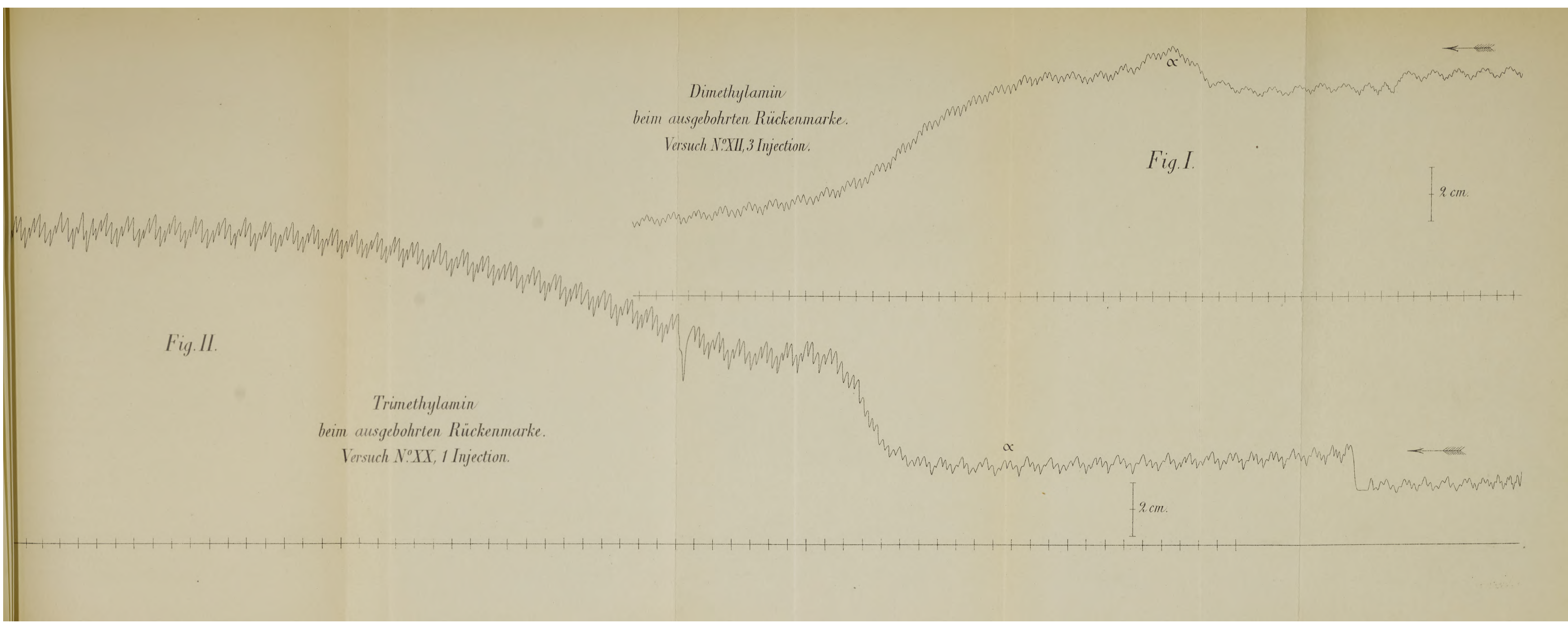
An den Abscissen sind Secundenmarken eingetragen.

Di

usge

rsuch




Dimethylamin
beim ausgebohrten Rückenmarke.
Versuch N.^o XII, 3 Injection.
α
Fig. I.
2 cm.
Fig. II.
Trimethylamin
beim ausgebohrten Rückenmarke.
Versuch N.^o XX, 1 Injection.
α
2 cm.

AUS DEM INSTITUTE FÜR PHARMAKOLOGIE UND PHYSIOLOGISCHE CHEMIE ZU ROSTOCK (DIR. PROF. KOBERT).

Ueber das Verhalten des Jods zum Harn.

VON

Dr KARL ERICH MARUNG.

Das Jod und seine Verbindungen verhalten sich dem Organismus gegenüber höchst eigenartig. Die Kenntniss dieses eigenartigen Verhaltens ist nötig, wenn man z. B. das Zustandekommen der Jodoformwirkung auf Wunden oder das Zustandekommen des Jodschnupfens nach Jodkaliumgebrauch verstehen will. Die in nachstehender Arbeit enthaltenen Angaben sollen zunächst unsere Kenntnisse vom Verhalten des Jodkaliums und der Jodsäure etwas erweitern. Wie weit damit therapeutisch Nutzen geschaffen werden kann, lässt sich allerdings noch nicht absehen. Soviel aber läst sich sicher sagen, dass wenigstens in physiologisch-chemischer Hinsicht die von mir ermittelten Thatsachen nicht wertlos sind, sondern eine Lücke ausfüllen und zu weiteren Untersuchungen Anlass geben werden.

Zur Orientierung über die in diesem Archiv meines Wissens noch nicht besprochene Litteratur scheint mir die nachstehende historische Übersicht nicht ohne Nutzen zu sein.

Auf die Eigenschaft des diabetischen Harns, Jodtinktur zu entfärben, machten zuerst im Jahre 1863 die französischen Ärzte TROUSSEAU und DUMONTPALLIER(1) aufmerksam. In der irrigen Meinung, dass der *Traubenzucker* die Fähigkeit besitze Jodlösung zu entfärben, behaupteten sie ein Verfahren gefunden zu haben, mittels dessen man durch Jodtinktur den

(1) TROUSSEAU et DUMONTPALLIER : *Sur un procédé nouveau, qui permettrait de connaître les urines glycosuriques.* L'Union médic., No 39, 1863.

Zuckergehalt des Harns bestimmen könne. MAUVEZIN (1) bestätigte bald darauf diese Beobachtungen und fügte weiter hinzu, dass durch Zusatz von Salpetersäure zu solchem Harn die Jodfärbung wieder hervortrete, dass ferner farblos gewordener Harn mit Stärkemehl keine Reaktion auf Jod gebe, wohl aber, wenn man einen Überschuss von Jod hinzusetze, und dass Rohrzucker durch Jod nicht zersetzt werde.

Schon 1853 hatte MAGENDIE (2) entdeckt, dass die Blaufärbung von Jodamylum verschwindet, falls man Speichel, Harn, Blutserum etc. damit mischt. Die Annahme jedoch, dass auch der Traubenzucker das Jod binde, erwies sich natürlich bald als ganz falsch. CORVISART (3) beobachtete nämlich, dass die *Harnsäure* die Jod entfärbende Substanz des Harns sei. TERREIL (4) dagegen, der 1858 alle damals bekannten Substanzen des Harns einzeln untersuchte, schrieb diese Eigenschaft nur dem *harnsauren Ammoniak* zu, das, an sich in Wasser fast unlöslich, mit Jod, selbst bei Anwesenheit von Essigsäure, eine sehr leicht lösliche Verbindung eingehen sollte. Selbst die Fähigkeit des Hühnereiweiss und des Blutserums, Jod zu absorbieren, will er durch Anwesenheit von harnsaurem Ammoniak erklären. Wie alle übrigen französischen Autoren, die sich mit diesem Gegenstand beschäftigten, berechnete auch er nur die sofort vom Harn absorbierte Jodmenge, ohne den Harn längere Zeit mit überschüssigem Jod stehen zu lassen. Die höchsten von ihm angegebenen Zahlen betreffen den Harn eines Phthisikers, von dem 1 Liter 2,5376 g J entfärbte. Die kleinste Menge Jod absorbierte der Harn eines mit *Bright*'scher Nierenkrankheit behafteten Patienten : 1 Liter dieses Harns entfärbte nur 0,5551 g J.

Bald kamen auch TROUSSEAU und DUMONTPALLIER (5) auf Grund weiterer Beobachtungen von ihren früheren Behauptungen ab, und in rascher Folge wuchs nun unter den französischen Ärzten die Litteratur über diesen Gegenstand. Wie FARGE (6) fand, entfärbt der zuckerhaltige

(1) MAUVEZIN, C. : *De la teinture d'iode comme un moyen de diagnostic des urines glycosuriques.* L'Union médic., No 43, 1863.

(2) MAGENDIE : SCHMIDT's Jahrbücher, No 77, p. 281, 1853 (Referat).

(3) CORVISART, L. : *Sur la réaction de la teinture d'iode en présence des urines glycosuriques ; action distincte de l'acide urique.* L'Union médic., No 43, 1863.

(4) TERREIL : *De la décoloration de la teinture d'iode par les urines.* Gaz. des Hôp., No 63, 1863.

(5) TROUSSEAU et DUMONTPALLIER : *De l'action décolorante des urines glycosuriques sur la teinture d'iode.* Gaz. hebd., X, No 16, 1863.

(6) FARGE : Ibid., No 17.

Harn am wenigsten, am meisten der von Fiebernden und der harnsäurereiche. DECHAMBRE (1) fand, dass selbst normaler Harn Jodtinktur entfärbt, reine Traubenzuckerlösung dagegen nicht, und dass Krümelzuckerzusatz zum Harn auf das Verhalten zu Jodtinktur ohne Einfluss ist. Ferner gab er an, dass mancher diabetische Harn mehr, mancher weniger als normaler Harn durch Jodtinktur entfärbt werde. Fast dieselben Beobachtungen machte COULIER (2), CASTAIN (3) und GUBLER (4). Letzterer hob ferner hervor, dass die Entfärbung dem Gehalte des Harns an festen Stoffen proportional, bei Plethorischen und Fieberkranken also stärker als bei Anämischen sei. Auch schien es GUBLER, dass die Gegenwart von Alkali die Einwirkung des Jod begünstige. DECHAMBRE und DELPECH (1), sowie CORVISART (5), die weitgehende quantitative Untersuchungen anstellten, fanden weiterhin, dass Harnstoff, Milchsäure, milchsaures Natron, phosphorsaures Natron, Magnesia und Chlornatrium sich indifferent verhielten, während *doppelt-kohlensaures Natron, Salmiak, phosphorsaures Natron* und *Ammoniak* ein wenig entfärbten. *Harnsaures Ammoniak* entfärbte besser als *harnsaures Natron*, dieses besser als *Harnsäure*. Auch *schwefelsaures Kalium* sollte entfärben. Weiter beobachteten diese Autoren, dass der Harn von Fleisch fressenden Tieren sehr energisch, der von Pflanzenfressern dagegen wenig oder gar kein Jod entfärbe. Die Absorptionskraft des Carnivorenharns soll nach ihnen auf einem Gehalte an kohlensauren Alkalien beruhen.

CORVISART empfahl jedoch unter Vermeidung vieler Irrtümer seiner Vorgänger, 1863, *das Jod zur massanalytischen Bestimmung der Harnsäure*. Auch PETIT und TERREIL haben darüber Versuche angestellt.

Nach PETIT (6), DECHAMBRE und DELPECH (1) entfärbt der Harnstoff ebenfalls die Jodtinktur nicht, nach CASTAIN (7) höchstens sehr langsam und schwach. Das Verhalten noch anderer Harnbestandteile, wie Kreatin

(1) DECHAMBRE, A.: *Note sur la décoloration des urines par la teinture d'iode*. Gaz. hebd., X, Nos 16, 17, 18, 1863.

(2) COULIER: *Expériences sur la nouvelle réaction de MM.* TROUSSEAU et DUMONTPALLIER. Gaz. hebd., 18, 1863.

(3) CASTAIN: *Note sur l'action de l'iode et du brome en présence de l'acide urique, de l'urate d'ammonique et de l'ammonique des urines*. L'Union méd., No 58, 1863.

(4) GUBLER: Gaz. des Hôp., No 63, 1863.

(5) CORVISART, L.: Gaz. hebd., X, No 18, 1863.

(6) PETIT, A.: *Note sur l'observation de MM.* TROUSSEAU et DUMONTPALLIER. L'Union méd., No 51, 1863.

(7) CASTAIN: *Note sur l'action de l'iode et du brome en présence de l'acide urique, de l'urate d'ammonique et de l'ammonique des urines*. L'Union méd., No 58, 1863.

und Kreatinin, haben DECHAMBRE und DELPECH(1) durch einige Experimente zu ermitteln gesucht, die ein sicheres Resultat nicht gehabt zu haben scheinen (2).

MAX HUPPERT (3) unterzog das Verfahren der Harnsäuretitration mit Jod einer eingehenden Prüfung und fand, dass es zu hohe Werte ergiebt. Er bezieht das Plus auf Harnfarbstoff.

Lange Zeit hindurch bringt dann, soweit mir bekannt, die Litteratur nichts Neues über das Verhalten des Jods zum Harn; erst in neuerer Zeit sind diese Fragen wieder erörtert worden, nämlich von JOLLES und im Anschluss daran von RAPHAEL.

In der Arbeit von JOLLES(4) begegnen wir zuerst dem Ausdruck *Jodzahl des Harns,* und zwar versteht JOLLES darunter diejenige Zahl, welche angiebt, wieviel Gramm Jod von 100 g Trockensubstanz des Harns absorbiert werden. Die Versuchsanordnung nach JOLLES unterscheidet sich zunächst von der der früheren Autoren dadurch, dass er nicht sofort die Menge des entfärbten Jods feststellt, sondern den mit einer gewissen Menge Jodlösung versetzten Harn 18 Stunden lang stehen lässt und erst nach Ablauf dieser Zeit, in der die Reaktion beendet sein soll, die Menge des absorbierten Jods bestimmt. Genauer werde ich auf die Methode nach JOLLES weiter unten bei Besprechung meiner eigenen Versuche eingehen. JOLLES untersuchte die im Harn vorkommenden Substanzen auf ihre Absorption hin und fand, dass vor allem die ***Harnsäure*** und in geringem Maasse auch die ***Harnfarbstoffe,*** namentlich ***Urobilin,*** und die ***aromatischen Fäulnissprodukte,*** namentlich die ***Phenole,*** Jod absorbieren. Die im Harn vorkommenden Eiweissstoffe, Albumin, Globulin, Pepton, Propepton etc., nehmen an der Jodabsorption nach JOLLES nicht teil, dagegen besitzen ***die weissen Blutkörperchen*** vermöge ihrer alkalischen Reaktion ein Jodabsorptionsvermögen. Von Kreatin und Kreatinin erwähnt er nichts. Bei nicht kompliziertem Diabetes mellitus ist nach JOLLES die Jodzahl stets vermindert, da in diesen Harnen die Harnsäure und die aromatischen

(1) DECHAMBRE, A. : *Note sur la décoloration des urines par la teinture d'iode.* Gaz. hebd., X, Nos 16, 17, 18, 1863.

(2) Vorstehende Angaben entnahm ich z. T. dem Artikel der Gazette des Hôpitaux, No 63, Jhrg. 1863, *De la décoloration de la teinture d'iode par les urines,* und in Ermangelung der übrigen Originalien, z. T. auch Schmidt's Jahrbüchern der in- und ausländischen gesammten Medicin, Jhrg. 1863, Bd. 120, No 1, p. 13—16.

(3) HUPPERT, M. : Arch. d. Heilkunde, No 5, 1864, p. 325.

(4) JOLLES, A. : *Ueber die « Jodzahl » des Harns und ihre Bedeutung für die Semiotik derselben.* Wien. med. Wochenschrift, No 16, p. 450, 1890.

Fäulnissprodukte in geringerer Menge vorhanden sind. *Die Jodzahl für solche nicht komplizierten diabetischen Harne beträgt nach* JOLLES *2,3—3,6, die Jodzahl für normale Menschenharne dagegen 4,0—5,5.*

KOBERT (1) *möchte die Grenzen der physiologischen Schwankung der Jodzahl etwas weiter stecken als* JOLLES. Die Eingabe von arzneilichen Dosen von *Blausäure* erhöht nach KOBERT die Jodzahl des Harns wesentlich durch Entstehen von Jodcyan, welches mit Stärkekleister sich nicht bläut.

Auf Veranlassung von Professor KOBERT stellte RAPHAEL (2) gelegentlich seiner Versuche über Diuretika zugleich die Jodzahl nach Einnahme der verschiedensten *Diuretika fest. Sie schwankt nach* RAPHAEL *nach Einnehmen von Diuretika zwischen 7,03 und 10,85; die normale Jodzahl* (nach 6 Beobachtungen an seinem eignen Harn) *beträgt nach* RAPHAEL *4,78—6,93.*

Vor Kurzem veröffentlichte GERHARDT (3), anknüpfend an die Angaben von TROUSSEAU und DUMONTPALLIER, einen Artikel, in dem er auf Grund von Untersuchungen dreier diabetischer Harne zu dem Schluss kommt, dass *der Urin einzelner Diabetiker ausser Zucker und Harnsäure noch andere Stoffe enthalten muss, die ihm eine bis fünfmal stärkere Fähigkeit, Jod zu entfärben, verleihen,* als sie dem Harn Gesunder gewöhnlich zukommt.

In den mir zur Verfügung stehenden Lehrbüchern der physiologischen Chemie von BUNGE, HALLIBURTON, KRÜGER, HAMMARSTEN, V. JAKSCH und NEUMEISTER findet sich nichts über die Jod absorbierende Kraft des Harns bemerkt, ein Beweis dafür, wie wenig bis jetzt auf das Verhalten des Harns zum Jod aufmerksam gemacht worden ist.

Anhang. — Nachdem diese meine Arbeit bereits als Dissertation gedruckt vorlag, wurde mir eine soeben erschienene Arbeit von KARL WALKO (4) zugängig, der ich noch Folgendes entnehmen möchte. Die Jodbindung im Harn und sonst wo betrifft sehr viele Substanzen und kann auf verschiedene Weise vor sich gehen : 1) Addition des Jods zu ungesättigten Verbindungen (Aethylen) oder zu gesättigten (Jodstärke, Jodcholsäure); 2) das Jod substituiert Wasserstoff (Bilirubin, Eiweiss); 3) das Jod oxydiert *a)* direkt (Schwefelwasserstoff, Thiosulfat, Tetrathion-

(1) KOBERT, R. : *Ueber Cyanmethämoglobin und den Nachweis der Blausäure.* Stuttgart, 1891, p. 51.

(2) RAPHAEL, A. : *Ueber die diuretische Wirkung einiger Mittel auf den Menschen.* Arbeiten des pharmakologischen Instituts zu Dorpat, herausgegeben von R. KOBERT, X, 1894, p. 149.

(3) GERHARDT, C. : Deutsche Aerztezeitung, Jahrg. I, Heft 1, p. 2—3, 1899.

(4) WALKO, KARL : *Ueber das Jodbindungsvermögen des Harns.* Ztschr. f. Heilkunde, Bd. 21, 1900, Heft 1, p. 1 (Abteilung f. innere Medizin und verwandte Disziplinen. Neue Folge, I. Bd.).

säure), *b)* indirekt (Harnsäure zu Alloxan), wobei das Wasser zersetzt wird und der frei werdende Sauerstoff sich an einen oxydationsfähigen Körper anschliesst. Eine indirekte Oxydation geht auch bei Gegenwart von Alkalihydrat oder -karbonat durch Bildung von unterjodiger Säure vor sich. — Von der Reaktion des Gemisches ist der Prozess der Jodbindung insofern abhängig, als die Gegenwart von Säuren und von sauren Salzen störend wirkt. Erhöhung der Temperatur begünstigt den Ablauf des Prozesses. Vorheriges Kochen des Harns ändert nichts. Hinsichtlich der bei der Reaktion entstehenden Jodstärke ist zu bemerken, dass sie nach MYLIUS (1) Jodwasserstoff oder dessen Salze enthält und sehr leicht dissociirt wird.

Der Alkoholextrakt des Harns ergab WALKO *im Durchschnitt 3/10, die Harnasche 7/10 des Jodbindungswertes des Harns.* Letztere Zahl ist jedoch wegen der beim Glühen erfolgenden Umwandlung der Phosphate und der vermehrten Bildung von Alkali-Karbonat ohne Bedeutung. Durchleiten von Sauerstoff sowie Vergährung setzte das Jodbindungsvermögen herab. Jodbindend sollen wirken nach WALKO : 1) *Freies Alkali* und *Ammoniak,* welches letzteres sowohl im normalen Harn vorhanden ist, als auch im zersetzten entsteht. 2) Als alkalisch reagierende Bestandteile des Harns kommen für die Jodbindung weiter in Betracht das *Mononatriumphosphat,* die *normalen phosphorsauren* und die *kohlensauren Salze* der *Alkalien* (z. B. bei Obstgenuss). Auch die meisten *Salze der höheren Fettsäuren* werden im Körper zu Karbonaten und wirken dadurch jodbindend. Von den Ammonsalzen ist das *Natriumammoniumhydrophosphat* im stande Jod aufzunehmen. 3) *Schwefelwasserstoff.* 4) *Salze der Ameisen-, Essig-, Buttersäure, Propionsäure, Valeriansäure, Salze der Oelsäure,* welche nach MURNER im Harn vorkommen können, binden sehr stark Jod; die *Salze der Acetessigsäure* und der *Beta-oxybuttersäure* binden Jod, die Milchsäuren binden nicht. 5) Von den Amidosäuren binden Glykokoll, Sarkosin, Alanin, Cystin kein Jod; *Leucin, Taurin, Tyrosin, Asparaginsäure* binden etwas. 6) Harnstoff, Carbaminsäure, Kreatin und Kreatinin binden nicht, *Guanidin* in hohem Grade. 7) Die einwertigen Phenole besitzen keine, die zweiwertigen (*Brenzkatechin, Resorcin, Hydrochinon*) sowie die *dreiwertigen Phenole* besitzen dagegen ein starkes Jodbindungsvermögen. 8) Die *Homogentisinsäure* bindet 191 % Jod. 9) Die *Harnfarbstoffe* binden erheblich Jod, namentlich das *Urochrom,* ferner das *Urobilin,* am wenigsten das *Hämatoporphyrin* (Farbe der Verbindung braunrot). 10) Die *Gallenfarbstoffe* binden Jod (mit grüner Farbe). 11) Die

(1) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 11, p. 306, 1887.

Cholsäure, welche nach SCHOTTEN (1886) den Grundbestandteil der menschlichen Galle bildet, giebt mit Jod eine wohlcharakterisierte Verbindung, nämlich die Jodcholsäure von MYLIUS, welche der Jodstärke analoge Eigenschaften besitzt. Auch die *übrigen Gallensäuren* paaren sich mit Jod. 12) Etwa anwesende *Alkaloide* wie *Chinin* paaren sich ebenfalls; ferner das *Coffein.*

Pro Tagesmenge Harn betrug die Jodzahl bei WALKO *1—5 g Jod,* bei einem und demselben Menschen beträgt die Schwankung nach ihm aber nur 1 g. Ein Diabetiker mit Albumin und NH_3 hatte 20,012 g. Menschen, welche Jodnatrium einnahmen, hatten eine sehr kleine Jodzahl, nämlich 3—5 g J pro die.

Dieses sind alle Angaben, welche ich über *Jodabsorption* finden konnte; über die im zweiten Teile dieser Arbeit abzuhandelnde *Jodabspaltung* durch den Harn, auf die mich Prof. KOBERT aufmerksam gemacht hat, findet sich in der Litteratur so gut wie nichts.

I. — Ueber Jodabsorption durch den Harn.

1. AUSFÜHRUNG DER VERSUCHE UND BERECHNUNG DER JODZAHL.

Methodik. — Zu meinen Versuchen benutzte ich nach der Vorschrift von JOLLES :

1. $^1/_{10}$ Normaljodlösung,
2. $^1/_{10}$ Normalnatriumthiosulfatlösung,
3. Stärkelösung.

Gleich hier will ich bemerken, dass ich zunächst eine Jod-Jodkaliumlösung benutzte, später aber die Gefahr, hierdurch einen groben Fehler zu begehen, erkennend, mich nur einer alkoholischen Jodlösung bediente. Das Nähere hierüber wird später auseinandergesetzt werden. Die folgenden Tabellen beziehen sich sämmtlich auf Versuche mit alkoholischer Jodlösung.

Die Versuche wurden nun in folgender Weise ausgeführt :

Nach Bestimmung des spezifischen Gewichts mittels eines Urometers wurden der von 24 Stunden gesammelten Harnmenge 10 c.c. entnommen und in eine durch einen Glasstöpsel geschlossene Flasche gethan. Hierzu setzte ich 10 c.c. $^1/_{10}$ Normaljodlösung und liess die Flasche 24 Stunden im Dunkeln stehen. Nach Ablauf dieser Zeit stellte ich durch Titrieren mit $^1/_{10}$ Normalnatriumthiosulfatlösung zunächst die Menge der vom Harn nicht absorbierten Jodlösung fest. Das Natriumthiosulfat besitzt bekanntlich stark jodbindende Eigenschaften, und zwar führt es freies Jod in das farblose Jodnatrium über nach der Formel

$$2\,Na_2S_2O_3 + 2J = 2NaJ + Na_2S_4O_6.$$

Als Indikator diente Stärkelösung oder Chlorzinkstärkelösung, die mit freiem Jod eine tiefblaue Farbe geben. Das Verschwinden der Blaufärbung zeigt also an, dass kein freies Jod mehr vorhanden, sondern alles durch Natriumthiosulfat zu Jodnatrium gebunden ist.

Meine Versuchsanordnung weicht von der RAPHAEL'schen insofern ab, als dieser zur Bestimmung der absorbierten Jodmenge zunächst 10 c.c. Natriumthiosulfat hinzusetzte und dann nach Zusatz von Stärkelösung mit Jod zurücktitrierte. Mir schien das JOLLES'sche Verfahren einfacher. Natürlich sind die durch beide Methoden gewonnenen Resultate die gleichen.

Den weiteren Verlauf der Berechnung möge folgendes Beispiel erläutern :

Normaler Menschenharn.

24stündige Menge : 1490 c.c., spezifisches Gewicht : 1024,5.

Titrierung von 42,5 } abgelesen von der nach Zehntel Kubikzentimetern graduierten
bis 48,8 } Bürette.

Die Differenz 6,3 ist also die bei der Titrierung verbrauchte 1/10 Normalnatriumthiosulfatlösung.

Da 10 c.c. 1/10 Normalnatriumthiosulfatlösung 10 c.c. 1/10 Normaljodlösung entsprechen, so ist also von den zum Harn hinzugesetzten 10 c.c. 1/10 Normaljodlösung 10 — 6,3 = 3,7 c.c. absorbiert worden.

1 Liter Normaljodlösung enthält 127 g J.
1 » 1/10 » » 12,7 g J.

10 c.c. Harn absorbierten 3,7 c.c. 1/10 Normaljodlösung = 3,7 × 12,7 mg J.

1 Liter Harn absorbiert demnach 3,7 × 12,7 dg J.

3,7 × 12,7 = 46,89 dg J = 4,689 g J.

Also absorbiert 1 Liter dieses Harns **4,689 g J.**

2. BEGRIFF DER JODZAHL.

Das auf diese Weise gewonnene Resultat scheint mir so einfach und verständlich zu sein, dass ich hierfür in erster Linie den Ausdruck *Jodzahl* gebrauchen möchte. Auch der in der physiologischen Chemie weniger Bewanderte kann sich bei den hier gegebenen Grössen, 1 Liter Harn und einige Gramm Jod, leicht eine Vorstellung von der absorbierenden Kraft des Harns machen, während mir dies bei der *Jodzahl nach* JOLLES, welche angiebt, wieviel Jod von 100 g Trockensubstanz des Harns absorbiert wird, nicht in gleichem Maasse der Fall zu sein scheint. « 100 g Trockensubstanz des Harns » ist immerhin ein Begriff, der doch wohl nur dem Chemiker sofort eine richtige Vorstellung von der Grösse der Jodabsorption des Harns zu geben vermag. Gerade für den Fall, dass die Bestimmung der Jodzahl einmal eine grössere klinische

Bedeutung gewinnen sollte, scheint mir die Feststellung der Jodzahl pro Liter oder für die 24stündige Harnmenge einfacher und bequemer.

Um nun die Jodzahl nach JOLLES bestimmen zu können, muss man zunächst noch die Trockensubstanz des Harns berechnen. Diese Berechnung der Trockensubstanz für 1 Liter Harn geschieht am einfachsten durch ein von HÄSER angegebenes Verfahren, indem man die beiden letzten Ziffern des spezifischen Gewichts des Harns mit 2,33, dem sog. HÄSER'schen Koeffizienten, multipliziert.

In dem eben angeführten Beispiel also, wo das spezifische Gewicht 1024,5 betrug: $24,5 \times 2,33 = 57,085$.

1 Liter dieses Harns enthält demnach 57,085 g Trockensubstanz.

Die von 100 g Trockensubstanz absorbierte Jodmenge findet man dann nach der Gleichung:

$$57,085 : 4,689 = 100 : x$$

$$\text{oder } x = \frac{4,689 \cdot 100}{57,085} = 8,211.$$

Die Jodzahl nach JOLLES *beträgt also in diesem Falle* **8,211**.

3. Eigenschaften der Jod absorbierenden Substanzen des Harns.

Bevor ich die einzelnen bei der Jodabsorption etwa in Betracht kommenden Stoffe des Harns untersuchte, stellte ich, um mich näher über die Eigenschaften der Jod absorbierenden Substanzen zu orientieren, folgende Versuche an.

Nachdem 10 c.c. Harn in der gewöhnlichen Weise mit Jod versetzt waren, liess ich 100 c.c. desselben Harns mehrere Stunden lang auf dem Wasserbade kochen. Der Harn, welcher noch sauer reagierte, wurde dann wieder durch Zusatz von Wasser auf das Anfangsvolumen gebracht und, nachdem er abgekühlt war, 10 c.c. desselben mit Jod versetzt. Bei der nach 24 Stunden vorgenommenen Titrierung zeigte es sich, *dass der ungekochte Harn dieselbe Jodmenge wie der gekochte absorbiert*. Dieser Versuch, der sowohl mit Menschen- wie mit Hundeharn mehrmals wiederholt wurde, beweist also, dass die *jodabsorbierenden Substanzen durch Kochen nicht verflüchtigt und nicht zerstört werden*.

Erwärmte oder kochte ich dagegen den Harn nach Ansäuern mit Schwefelsäure, so wurde fast um die Hälfte weniger Jod als vom normalen nicht angesäuerten und gekochten Harn absorbiert. *Kochen oder auch nur Erwärmen mit Schwefelsäure zerstört also einen Teil der jodabsorbierenden Substanzen*. Weiter konnte ich nachweisen, dass *Zusatz von Schwefelsäure* zum Harn auch ohne Erwärmen ebenfalls *die Reaktion stört*. Essigsäure vernichtete die jodabsorbierenden Substanzen nicht, sondern wirkte im Gegenteil Jod bindend.

Ferner wurde eine Portion Harn, dessen Jodabsorptionsvermögen

nebenher bestimmt wurde, mit überschüssigem neutralem Bleiacetat gefällt. Das Filtrat wurde dann mit Schwefelsäure und phosphorsaurem Natron von dem ihm anhaftenden Blei befreit und, nachdem es auf das Anfangsvolumen des Harns zurückgebracht war, 10 c.c. in der üblichen Weise zugesetzt. Dasselbe geschah mit dem durch Schwefelsäure zersetzten Bleiniederschlage. Das Resultat mehrerer derartiger Versuche war, dass *sowohl das Filtrat als auch der zersetzte Bleiniederschlag eine geringe Menge Jod absorbieren, während der grösste Teil der Jod absorbierenden Substanzen bei den nötigen Manipulationen verschwindet.* Man kann aus diesen Versuchen also nur schliessen, dass *das Jodabsorptionsvermögen des Harns auf der Anwesenheit verschiedener Körper beruht, von denen ein Teil durch Bleiacetat gefällt wird, ein anderer Teil ins Filtrat übergeht und ein dritter Teil wahrscheinlich durch den Prozess der Fällung oder der Zersetzung des Bleiniederschlages zerstört wird.*

4. Versuche über das Verhalten einiger normaler Harnbestandteile zu Jod.

In den nun folgenden Versuchen beschäftigte ich mich mit der Einwirkung einzelner im Harn vorkommender Substanzen auf die Jodabsorption.

Versuche mit *Harnstofflösungen* ergaben stets ein negatives Resultat. *Der Harnstoff absorbierte auch nach 24 Stunden nichts von der hinzugefügten Jodlösung.* Er diente mir daher in den folgenden Versuchen mit Harnsäure lediglich als Lösungsmittel für dieselbe.

Die Prüfung der Einwirkung der *Harnsäure* geschah auf die Weise, dass ich zu 10 c.c. destillierten Wassers 0,214 g Harnstoff und 0,005 g ziemlich aber nicht völlig reiner Harnsäure hinzufügte. Auf die Gesammtmenge Harn in 24 Stunden berechnet, entsprechen diese Zahlen einer 24 stündigen Ausscheidung von ca 30 g Harnstoff und 0,7 g Harnsäure, wie sie z. B. von Hammarsten als Norm angegeben wird. Eine etwas höhere Zahl wird von Herxheimer(1) angegeben, der im Durchschnitt 0,82 g für den Normalmenschen fand. Die Jodzahl pro Liter dieser dem normalen Harn entsprechenden Harnsäurelösung schwankte in den ersten 5 Versuchen zwischen 1,016 und 2,032. Die erhebliche Abweichung dieser beiden Zahlen von einander erkläre ich mir dadurch, dass entweder die ungenügende Reinheit oder die ungenügende Löslichkeit Differenzen bedingte. Dass in der That auf den Grad der Löslichkeit der Harnsäure

(1) Herxheimer : *Wieviel Harnsäure scheidet der Normalmensch täglich aus?* Berl. Kl. Wochenschr., p. 423, 1897.

viel ankommt, zeigten mir Versuche mit reiner von der Firma MERCK in Darmstadt bezogener Harnsäure. Die Jodzahl pro Liter dieser selbst in Harnstofflösung nicht genügend löslichen Harnsäure (1) betrug nur 0,762. Ich glaube desshalb nicht fehl zu gehen in der Annahme, dass die im Harn meist vollkommen gelöste Harnsäure eine bedeutend höhere Jodzahl hat, als die eben erwähnten unvollkommenen künstlichen Harnsäurelösungen.

Da der Harnstoff die reine Harnsäure nicht genügend zu lösen vermochte, musste ich mich nunmehr nach anderen Lösungsmitteln umsehen. Einige Versuche mit *phosphorsaurem Natron* fielen ungünstig aus. Ebenso hatte *verdünnte Formalinlösung* keinen genügend lösenden Einfluss; besser war die Einwirkung einer *konzentrierten Formalinlösung.*

Glycerin besitzt entgegen den Angaben der Litteratur kein nennenswertes Lösungsvermögen für Harnsäure. Die als harnsäurelösend empfohlenen Präparate *Urotropin, Urosin, Lysidin,* etc. habe ich nicht untersucht, da ich sie nicht nötig hatte. Ein ausgezeichnetes Lösungsmittel fand ich nämlich in dem *Piperazin,* mit dem ich eine wasserklare Harnsäurelösung erzielte. Natürlich musste ich die auf diese Weise hergestellte Lösung vor dem Gebrauch ansäuern, da Piperazin eine starke Base ist. Wohlgemerkt löst Piperazin die Harnsäure nur bei Abwesenheit von Kochsalz gut; bei meinen Versuchen war dies aber auch thatsächlich nicht vorhanden, da ich immer mit ausgefällter Harnsäure zu thun hatte.

Die mit Piperazin gänzlich gelöste Harnsäure in der oben angegebenen Konzentration *gab nun in der That eine höhere Jodzahl, nämlich eine, die pro Liter zwischen 1,27 und 1,65 schwankte.*

Von noch grösserem Interesse war es mir, nun auch die aus dem Harn gewonnene Harnsäure auf ihre Absorption hin zu prüfen. Zu diesem Zwecke befreite ich nach dem von HOPKINS (2) angegebenen und von WÖRNER (3) verbesserten Verfahren zur Bestimmung der Harnsäure eine Anzahl normaler Harne durch Hinzufügen von Salmiak von ihrer Harnsäure. Zu 150 c.c. Harn fügte ich 30 g Chlorammonium, erwärmte die Mischung und liess sie 1—2 Stunden lang stehen. Sodann filtrierte ich und erhielt auf dem Filter einen Niederschlag von Ammonurat. Der Niederschlag wurde mit Piperazinlösung gelöst bzw. ausgewaschen, mit

(1) Bekanntlich bestreitet man jetzt wieder die vor einigen Jahren gefundene Thatsache, dass Harnstoff die Harnsäure teilweise in Lösung hält.

(2) HOPKINS : Proc. of the Lond. roy. Soc., 52, 93, 1892.

(3) WÖRNER, E. : *Ein einfaches Verfahren zur Bestimmung der Harnsäure auf Grund der Fällung als Ammonurat.* HOPPE-SEYLER's Zeitschrift für physiol. Chem., Bd. XXIX, Heft I, p. 70, etc., 1900.

einigen Tropfen Essigsäure angesäuert und, nachdem er auf das Volumen des benutzten Harns gebracht war, in der gewöhnlichen Weise angesetzt. Das Filtrat wurde ebenfalls auf seine Absorption hin geprüft. Ein grosser Vorteil dieser Methode war, dass durch den Prozess nichts von den Jod absorbierenden Substanzen zerstört wurde, denn das Filtrat und der wieder gelöste Niederschlag absorbierten zusammen fast genau soviel wie der unveränderte Harn.

Die nachstehend angegebenen Zahlen geben die von 10 c.c. Harn absorbierte Menge 1/10-Normaljodlösung an.

Die mittels dieser Methode gewonnenen Resultate sind danach folgende:

Bezeichnung des Harns	I. Der unveränderte Harn absorbierte	II. Der von Harnsäure befreite Harn absorbierte	III. Die Harnsäure-lösung absorbierte	IV. Summa von II. und III.
Normaler Harn No 1	5,0	3,2	1,8	5,0
» » » 2	4,5	3,0	1,5	4,5
Normaler Harn No 4	4,8	3,2	1,6	4,8
Normaler Harn No 5	3,8	2,2	1,3	3,5
Leukämischer Harn.	6,7	3,8	2,5	6,3

Auf die Bedeutung dieser Zahlen werde ich später noch einmal zurückkommen. Die übrigen *Purinstoffe* des Harns standen mir nicht zur Verfügung, so dass ich über ihr Absorptionsvermögen für Jod nichts aussagen kann. Aber selbst wenn dasselbe ein relativ hohes sein sollte, dürfte es absolut gerechnet wohl nur sehr klein sein, da sie ja nur in sehr geringen Mengen im Harn vorkommen.

Über das *Kreatinin* habe ich in der Litteratur nirgends bestimmte Angaben gefunden, doch war es a priori nicht unwahrscheinlich, dass dasselbe Jod absorbieren kann. Aber meine Versuche, die ich mit reinem von E. MERCK bezogenem Kreatinin anstellte, zeigten, dass *keine Spur Jod von demselben absorbiert wurde, weder sofort noch nach 24 Stunden.*

Sehr interessant und bisher jedenfalls noch nicht untersucht war das Verhalten des **Rhodans.** Ausgehend von der später zu erwähnenden Thatsache, dass das im Harn vorkommende Rhodan Jod abspaltet, prüfte ich dasselbe auch auf Jodabsorption. In mehrmaligen Versuchen stellte sich hierbei heraus, dass *eine Rhodanlösung, die dem Gehalt des Harns an Rhodan entspricht, in der That, wenn auch nur in kleinen Mengen, Jod absorbiert. Die Jodzahl pro Liter für Rhodan würde 0,381 sein, wenn man den Angaben* BUNGE's, *4×0,381 dagegen, wenn man den Angaben* MUNK's *folgt.* Nach G. BUNGE enthält nämlich 1 Liter Menschenharn 0,02 Rhodan, während J. MUNK 0,08 angiebt.

Näher werde ich noch im zweiten Teil dieser Arbeit auf das Rhodan einzugehen haben, da es bei der Jodabspaltung eine weit wichtigere Rolle als bei der Jodabsorption zu spielen scheint.

Versuche mit *Hippursäure*, die aus theoretischen Gründen angezeigt waren, zeigten, dass diese gepaarte Säure *kein Jod absorbiert*. Die übrigen gepaarten Säuren standen mir nicht zur Verfügung.

Oxalsäure und *Milchsäure* wirkten *nicht absorbierend*.

Ebenso ergaben meine Versuche mit *schwefelsaurem Kali*, dass nach DECHAMBRE und DELPECH Jodlösung entfärben soll, dass dieses Salz, wie ich übrigens auch von vornherein erwartet hatte, *kein Jod absorbiert*.

Die Resultate meiner Untersuchungen an normalem Menschen- und Hundeharn, sowie an pathologischen Harnen habe ich im Folgenden in Tabellenform zusammengestellt, zu denen ich weiterhin noch einzelne notwendige Erläuterungen geben werde.

Die erste Tabelle betrifft meinen eigenen Harn, und zwar habe ich denselben anfangs eine längere Zeit hindurch täglich beobachtet, in den folgenden Monaten dagegen nur einzelne Untersuchungen angestellt. An den Versuchstagen habe ich möglichst täglich dieselben Mengen Flüssigkeit zu mir genommen und mir dieselbe Bewegung gemacht, dagegen feste Nahrung nach Belieben aufgenommen.

5. EINIGE TABELLEN ÜBER DIE JODZAHL NORMALER MENSCHENHARNE.

Normaler Menschenharn No 1.

DATUM	Menge des Harnes pro 24 Stunden	10 c.c. Harn absorbieren 1/10 Normaljodlösung	Spezifisches Gewicht des Harnes	1 Liter Harn enthält an Trockensubstanz	JODZAHL		
					pro Liter	pro 24 Stunden	nach JOLLES
17. X. 1899	1490	4,7	1024,5	57,085	5,969	8,894	10,456
18. »	1600	4,4	1025	58,25	5,588	8,941	9,585
19. »	1410	4,9	1026	60,58	6,223	8,709	10,272
20. »	1610	3,6	1024	55,92	4,572	7,361	8,176
21. »	1400	4,75	1024,5	57,085	6,033	8,446	10,558
22. »	1620	3,6	1019,5	45,43	4,318	6,995	9,523
24. »	1600	4,5	1024	55,92	5,716	9,144	10,219
25. »	1550	4,3	1024	55,92	5,461	8,465	9,765
27. »	1450	4,2	1024	55,93	5,334	7,734	9,538
28. »	1450	4,1	1023	53,59	5,207	7,55	9,716
30. »	1450	4,5	1020	46,60	5,715	8,287	12,26
8. XI. »	1600	3,5	1018	41,94	4,445	7,112	10,598
9. »	1700	3,8	1017	39,61	4,826	8,204	12,184
10. »	1400	4,7	1024	55,92	5,957	8,34	10,616
4. I. 1900	1300	4,5	1020	46,60	5,715	7,43	12,264
5. »	1400	4,3	1023	53,59	5,461	7,645	10,19
6. »	1500	3,5	1020	46,60	4,445	6,668	9,539
11. »	1880	2,8	1014	32,62	3,556	6,685	10,901
7. II. »	1300	4,3	1022	51,26	5,461	7,099	10,673
14. »	1500	4,4	1027	62,91	5,588	8,382	8,811
20. »	1000	5,0	1026	60,58	6,25	6,25	10,317
22. »	1050	4,5	1025	58,25	5,715	6,0	9,811

Während ich sonst an allen Versuchstagen regelmässig eine recht hohe Jodzahl meines Harns erhielt, die in gewissen nicht allzu entfernt liegenden Grenzen schwankte, erzielte ich nur ein einziges Mal eine von diesen Zahlen bedeutend abweichende sehr kleine Jodzahl. Ich hatte an dem Tage, dem dieser Harn entstammte, aussergewöhnlich wenig Fleisch zu mir genommen, während ich sonst ziemlich reichlich animalische Nahrung aufnehme. Meine Vermutung, dass dieser Umstand die Ursache für die Kleinheit der Jodzahl sein möchte, wurde durch die später zu erwähnenden Versuche am Hund vollkommen bestätigt.

Die an dem betreffenden Tage erhaltenen Zahlen sind folgende :

Derselbe Harn N° 1.

DATUM	Menge des Harnes pro 24 Stunden	10 c.c. Harn absorbieren 1/10 Normaljodlösung	Spezifisches Gewicht des Harnes	1 Liter Harn enthält an Trockensubstanz	JODZAHL pro Liter	JODZAHL pro 24 Stunden	JODZAHL nach JOLLES
26. X. 1899	1200	1,8	1027	62,91	2,286	2,743	3,633

Damit ist bewiesen, dass der *Fleischgenuss die Jodzahl sehr wesentlich beeinflusst : je weniger Fleisch genossen wird, desto kleiner die Jodzahl.* Auf Null sinkt sie aber selbst bei völliger Fleischenthaltung natürlich nicht, da ja im Organismus doch Eiweisszerfall stattfindet.

Normaler Harn N° 2.

DATUM	Menge des Harnes pro 24 Stunden	10 c.c. Harn absorbieren 1/10 Normaljodlösung	Spezifisches Gewicht des Harnes	1 Liter Harn enthält an Trockensubstanz	JODZAHL pro Liter	JODZAHL pro 24 Stunden	JODZAHL nach JOLLES
20. X. 1899	1520	3,0	1018	41,94	3,81	5,791	9,084
21. X.	1920	2,7	1013,5	31,455	3,429	6,484	10,90
25. X.	1370	4,3	1019	44,27	5,481	7,509	12,38
			Normaler Harn N° 3.				
23. X. 1899	850	3,4	1023	53,59	4,318	3,670	7,767
30. X.	900	4,3	1023	53,59	5,461	4,915	10,19
8. XI.	950	3,2	1017	39,61	4,064	3,861	10,26
			Normaler Harn N° 4.				
15. II. 1900	650	4,8	1030	69,90	6,096	3,959	8,721
			Normaler Harn N° 5.				
19. II. 1900	700	3,8	1024	55,92	4,862	3,378	8,631
			Normaler Harn N° 6.				
20. II. 1900	1000	2,5	1015	34,95	3,175	3,175	9,082

Es schwankt also nach meinen Untersuchungen an normalen sauer reagierenden Harnen die Jodzahl pro Liter zwischen 3,17 und 6,25.

Die Jodzahl pro 24stündige Harnmenge schwankt zwischen 3,17 und 9,14.

Die Jodzahl nach Jolles schwankt zwischen 7,77 und 12,38.

Diese von mir gefundenen Jodzahlen normaler Menschenharne scheinen auf den ersten Blick in einem grossen Missverhältnis zu den von JOLLES und RAPHAEL angegebenen Zahlen zu stehen. Doch in der That ist dem nur scheinbar so. *Die Hauptursache der Differenz beruht nämlich darauf, dass beide Autoren* — wie auch ich im Anfang, bevor ich den Fehler bemerkte — *jedenfalls Jod-Jodkalilösung statt alkoholischer Jodlösung benutzten.* Bei Benutzung der ersteren Lösung erhält man nun aber ganz beträchtlich kleinere Zahlen aus einem Grunde, den ich im Anfang des 2. Teils dieser Arbeit genau auseinandersetzen werde.

Wenn auch nach Abzug dieses Fehlers meine Zahlen noch etwas grössere Schwankungen zeigen als die der früheren Autoren, so bestätigt eben dies die Vermutung KOBERT's(1), dass die Jodzahl normaler Harne innerhalb weiterer Grenzen schwanken kann, als JOLLES meint.

Die Beobachtung WALKO's, *dass die Schwankung der Jodzahl bei einem und demselben Menschen nur 1 g beträgt, kann ich auf Grund meiner Versuche nicht bestätigen. Die Schwankung war nach meinen Untersuchungen stets eine grössere.*

6. GENÜGT DIE JOD ABSORBIERENDE KRAFT DER HARNSÄURE UND DES RHODANS IM HARN ZUR ERKLÄRUNG DER JODZAHL DES HARNS?

Eine überaus wichtige Frage, die ich mir jetzt vorzulegen hatte, war die, ob das alleinige Vorhandensein der Harnsäure und des Rhodans als Jod absorbierende Substanzen genüge, um die Grösse der Jodzahl des Harns bei saurer Reaktion zu erklären. Die Harnsäure absorbierte, wie meine Versuche durch Ausfällung mit Salmiak lehrten, in fast allen Fällen ungefähr $^1/_3$ des insgesammt absorbierten Jods, das Rhodan dagegen kann, auch wenn ich die grösste für das Vorkommen desselben im Harn angegebene Zahl nach MUNK annehme, höchstens 1,524 g J. pro Liter Harn absorbieren.

Greife ich nun, um diese Thatsachen auf den Harn anzuwenden, einige Beispiele aus den vorstehenden Tabellen heraus, so ergiebt sich mit Hülfe der eben genannten Zahlen Folgendes :

DATUM	Bezeichnung des Harnes	Jodzahl pro Liter	Die Harnsäure absorbiert	Das Rhodan absorbiert	Demnach bleibt übrig
20. X. 1899	Harn N° I	4,572	1,524	1,524	1,524
10. XI.	» »	5,957	1,989	1,524	2,444
22. II. 1900	» »	6,25	2,08	1,524	2,646
20. X.	Harn N° II	3,811	1,27	1,524	1,016
30. X.	Harn N° III	5,461	1,82	1,524	2,117
19. II.	Harn N° V	4,826	1,605	1,524	1,697

(1) Siehe der Citat auf p. 373.

Diese Tabelle zeigt deutlich, dass die Harnsäure und das Rhodan in der Menge, wie sie im Harn vorkommen, nicht genügen, um die Grösse der Jodzahl des Harns zu erklären. ***Zweifellos müssen also im Harn ausser der Harnsäure und dem Rhodan noch andere Substanzen vorhanden sein, die Jod absorbierend wirken.*** Die Natur derselben festzustellen ist mir jedoch bisher leider nicht gelungen.

7. Über die Jodzahl von Harne kranker Menschen.

Bei der Untersuchung der Harne von Kranken schwebte mir vor allem die Frage vor : Giebt es Krankheiten, in denen die Jodabsorption des Harns eine so grosse resp. so geringe wird, dass man schon daraufhin diagnostische Vermutungen hegen kann? Am meisten erörtert ist, wie die Litteratur zeigt, diese Frage an der Hand diabetischer Harne. Auch ich richtete daher hierauf in erster Linie mein Augenmerk.

α) Diabetische Harne.

Bezeichnung des Harns	Gehalt an Zucker	Harnmenge in 24 Stunden	10 c.c. Harn absorbierten 1/10 Normaljodlösung	Spezifisches Gewicht des Harns	1 Liter Harn enthält an Trockensubstanz	Jodzahl		
						pro Liter	pro 24 Stunden	nach Jolles
Harn A.	1 1/4 %	—	2,2	1013	30,29	2,794	—	**9,224**
» B.	1/4 %	2400	2,9	1018	41,94	3,683	8,839	**8,781**
» C.	1,9 %	2500	2,4	1020	48,93	3,048	7,62	**6,226**
» D.	5,0 %	3000	3,1	1033	76.89	3,937	11,811	**5,12**
» »	5,0 %	2300	2,9	1033	76,89	3,683	8,471	**4,789**
» E.	1,0 %	5000	2,7	1016	37,38	3,429	17,147	**9,173**
» F.	1 1/4 %	1500	3,3	1025	58,25	4,191	6,286	**7,194**
» G.	1,3 %	1750	2,5	1025	58,25	3,175	5,556	**5,450**
» H.	1/4 %	2050	1,8	1011	25,63	2,286	4,684	**8,919**
» J.	3 1/2 %	2000	2,7	1027	62,91	3,429	6,858	**5,451**
» K.	1,1 %	2000	6,0	1030	69,10	7,620	15,24	**10,901**

Die meisten von mir untersuchten diabetischen Harne zeigten also im Vergleich zu meinem Harn, in Uebereinstimmung mit den von Jolles angegebenen Resultaten, durchschnittlich eine kleinere Jodzahl (nach Jolles, sowie pro Liter) als der normale Harn; nur der mit K. bezeichnete Zuckerharn ergab eine auffallend hohe Jodzahl.

Die Jodzahl pro 24stündige Harnmenge war teilweise erhöht, ein Umstand, der natürlich auf die meist vermehrte Harnabsonderung der Diabetiker zurückzuführen ist.

Dass nun im Gegensatz zu den meisten meiner Zuckerharne auch diabetische Harne vorkommen, deren Jodzahl die normaler Harne beträchtlich übersteigt, beweist ausser dem Harn K. einerseits die oben

erwähnte Arbeit GERHARDT's(1) und andererseits eine vor Beginn dieser Arbeit gemachte Beobachtung Professor KOBERT's, wonach der Harn eines Diabetikers das eine Mal 13,38, das andere Mal 11,30 g J pro Liter absorbierte. Interessant ist es, dass ich bei einer nach 9 Monaten wiederholten Untersuchung desselben Harns nur 3,429 g J pro Liter absorbiert fand. Ähnlich ging es Professor KOBERT bei der Untersuchung eines zweiten diabetischen Harns, der anfangs 12,5, nach 4 Wochen dagegen nur 2,1 g J pro Liter absorbierte. Diese allerdings nur auf den beiden eben erwähnten Beobachtungen beruhenden Thatsachen machen es demnach wahrscheinlich, dass *die Jodzahl des Harnes diabetischer Patienten enormen Schwankungen unterworfen sein kann.* Worauf dies beruht, vermag ich jetzt noch nicht anzugeben, dass aber jedenfalls der Zuckergehalt des Harns hierfür nicht massgebend ist, beweist der Umstand, dass im ersten Fall die hohe Jodzahl einem geringen, die niedrige Jodzahl einem hohen Zuckergehalt des Harns entsprach, während sich der zweite Fall gerade umgekehrt verhielt.

Da ich unter den von mir untersuchten 10 verschiedenen diabetischen Harnen nur ein einziges Mal einen solchen mit erhöhter Jodzahl fand, so bin ich wohl berechtigt, daraus zu schliessen, dass das letztere Vorkommen bedeutend seltener ist. *Die Jodzahl der meisten diabetischen Harne ist also nach meinen Untersuchungen im allgemeinen kleiner als die normaler Harne; jedoch kommen einzelne Fällen von Diabetes vor, wo gerade eine besonders grosse Jodzahl vorhanden ist.* Leider fehlte es mir bisher an genügendem Material, um auf diese interessanten Verhältnisse noch genauer einzugehen. Da die Acetessigsäure und die Beta-Oxybuttersäure jodbindend wirken, werden es wohl gerade die Fälle mit vermehrter Säurebildung sein. Ich hoffe darüber später weiter berichten zu können.

β) *Harne von Kranken mit verschiedenen Krankheiten.*

Ich lasse auch hier zunächst die Tabelle folgen, um am Schluss derselben dann die nötigen Erklärungen zu geben. Da mir bei den meisten Harnen der folgenden Tabelle die Menge der 24stündigen Harnabsonderung unbekannt war, lasse ich hier die Bestimmung der Jodzahl pro 24stündige Harnmenge fort.

(1) GERHARDT, C. : Deutsche Aerztezeitung, Heft 1, p. 2—3, 1899.

DATUM	KRANKHEIT	Harnmenge in 24 Stunden	10 c.c. Harn absorbieren 1/10 Normaljodlösung	Spezifisches Gewicht des Harnes	1 Liter Harn enthält an Trockensubstanz	JODZAHL	
						pro Liter	nach JOLLES
22. X. 1899	Arthritis urica?	—	2,35	1009	20,95	2,982	14,243
24. X. 1899	» »	—	2,2	1008,5	19,80	2,794	14,06
23. X. 1899	» »	—	4,2	1021	48,93	5,334	10,901
24. I. 1900	» »	—	3,7	1017	39,61	4,687	11,832
15. II. 1900	Schwere Leukämie (1 Tag vor dem Tode)	600	6,7	1018	41,94	8,509	20,288
5. II. 1900	Nephritis	1000	3,8	1020	48,93	4,826	9,863
5. II. 1900	Typhus abd.	Nachtharn	2,2	1014	32,62	2,794	8,565
7. II. 1900	Gelenkrheumatismus mit Pleuritis	—	1,6	1012	27,96	2,032	7,266
27. X. 1899	Tuberkulose (Kind)	1230	2,3	1014	32,62	2,921	8,954

Die Arthritis urica musste bei der wichtigen Rolle, welche die Harnsäure bei der Jodabsorption des Harns spielt, schon aus theoretischen Gründen ein besonderes Interesse bieten. In der That habe ich denn auch bei keinem normalen Harn eine derartig hohe Jodzahl nach JOLLES wie in den ersten beiden Fällen der vorstehenden Tabelle, die von einem der Arthritis urica stark verdächtigen Patienten stammen, gefunden. Auch bei den beiden folgenden Fällen von Arthritis urica geht die Grösse der Jodzahl über das gewöhnliche Mittelmass hinaus. Man darf also vermuten, dass *bei der Arthritis urica die Jodzahl nach* JOLLES *wenigstens zeitweise erhöht ist.* Um sichere Behauptungen hierfür aufstellen zu können, fehlt es mir natürlich an der genügenden Zahl von Beobachtungen.

Ganz besonders interessante Verhältnisse bot der Harn eines an schwerer Leukämie erkrankten Patienten, der bereits am Tage nach meiner Untersuchung starb. *Bei keinem der von mir untersuchten Menschen- und Tierharne fand ich eine annähernd so hohe Jodzahl, wie bei diesem leukämischen Harn.* Der Befund ist zu charakteristisch, um als zufällig gelten zu können; leider war es der einzige derartige Fall, der mir zur Verfügung stand.

Die Erklärung der hohen Jodzahl des leukämischen Harns zu geben, ist nicht schwer. Wir wissen, dass bei der enorm vermehrten Menge von Leukocyten, welche solche Patienten (und auch gerade unserer) im Blute haben, auch fortwährend sehr viele Leukocyten zu Grunde gehen. Dabei entstehen sehr reichliche Menge von Purinsubstanzen, unter diesen auch Harnsäure, und dadurch wird eben die Jodzahl bedeutend erhöht.

Die übrigen Harne dieser Gruppe bieten zwar einerseits keine Besonderheiten dar, doch kann ich auch andererseits wiederum, da ich von jeder der verzeichneten Krankheiten nur einen Harn untersuchte, nicht rundweg sagen, dass dieselben in ihrem Verhalten zum Jod kein vom normalen Harn abweichendes Verhalten zeigen.

8. Über die Jodzahl des Hundeharns.

Die folgende Tabelle dürfte insofern einiges Interesse beanspruchen, als sie zeigt, *in welchen weiten Grenzen die Jodzahl des Harns auch bei völlig sich gleich bleibender Nahrung und gleichen äusseren Verhältnissen sich bewegt.* Die Versuche wurden nämlich vorgenommen am Harn eines Hundes, der, in einem Käfig eingesperrt, schon seit Jahren täglich dieselbe Menge Fleisch (gewässerten Rinderpansen), dagegen keine Vegetabilien und keine sonstige Flüssigkeit bekommt und sehr regelmässig seinen Harn spontan entleert.

α) *Tabelle des Hundeharns bei Pansenfütterung.*

DATUM	Menge des Hatnes pro 24 Stunden	10 c.c. Harn absorbieren 1/10 Normaljodlösung	Spezifisches Gewicht des Harnes	1 Liter Harn enthält an Trockensubstanz	JODZAHL		
					pro Liter	pro 24 Stunden	nach JOLLES
17. X. 1899	1270	4,3	1019	44,27	5,461	6,935	12,332
18. X. »	1290	3,7	1016	37,38	4,609	6,064	12,570
19. X. »	1200	4,0	1015,5	36,115	5,08	6,094	14,066
20. X. »	1340	3,6	1016,5	38,445	4,572	6,126	11,892
21. X. »	1130	3,9	1013	30,29	4,953	5,597	16,345
22. X. »	1020	4,0	1014	32,62	5,08	5,182	15,573
23. X. »	1290	4,9	1020	46,60	6,223	8,027	13,354
24. X. »	1210	4,0	1018	41,94	5,08	6,141	12,112
25. X. »	1500	2,9	1012,5	29,125	3,683	5,525	12,611
26. X. »	1200	3,3	1013	30,29	4,191	5,029	13,836
8. I. 1900	1320	3,8	1016	37,38	4,826	6,370	12,910
9. I. »	1170	4,1	1019	44,27	5,202	6,086	11,750
10. I. »	1300	3,6	1015	34,95	4,572	5,944	13,081

β) *Tabelle desselben Hundeharns nach zeitweiliger Brotnahrung.*

1. XI. 1899	350	2,0	1030	69,90	2,54	0,889	3,633
12. I. 1900	290	3,8	1025	58,25	4,826	1,399	8,216
15. I. »	490	4,3	1032	74,56	5,461	2,476	7,324
16. I. »	450	5,0	1020	46,60	6,39	2,858	13,626

Im Hinblick auf die Erfahrung, die ich mit meinem Harn bei geringer Fleischnahrung gemacht hatte, liess ich nämlich demselben Hund an einigen Tagen kein Fleisch, sondern nur 500 g Brot geben. Das erste auf diese Weise gewonnene Resultat war sehr prägnant. *Die Jodzahl des Hundes betrug,* wie obige Tabelle zeigt, *nach reiner Brotnahrung* damals *0,889 pro 24stündige Harnmenge, 3,633 nach* JOLLES, *während dieselbe nach reiner Fleischnahrung von 5,029 bis 8,027 pro 24stündige Harnmenge und von 11,75 — 16,345 nach* JOLLES *schwankte.* Den übrigen 3 Bestimmungen nach Brotnahrung kann ich nicht den gleichen Wert beimessen, da der Hund das Brot nicht alles nehmen wollte, Durchfall bekam und entschieden in seinem Allgemeinbefinden gestört war. Die relativ hohen Jodzahlen dieser 3 Beobachtungen erkläre ich mir dadurch, dass der Hund bei der ungenügenden Nahrungsaufnahme von den stickstoffhaltigen Substanzen

seines eigenen Körpers zehren und daher auch Jod absorbierende Stoffe ausscheiden musste. Das anschaulichste Resultat giebt in der letzten Tabelle entschieden die Jodzahl pro 24stündige Harnmenge, sie zeigt, dass *wie bei mir so auch beim Hund Fleischentziehung die Jodzahl stark erniedrigt.*

9. DIE JODZAHL VERSCHIEDENER ANDERER TIERHARNE.

Von andern Fleisch fressenden Tieren untersuchte ich noch einen *Katzenharn*. Die Jodzahl desselben pro Liter betrug 5,969, pro 24stündige Harnmenge (90 c.c.) 0,537, die Jodzahl nach JOLLES 6,406.

Mit dem Harn von Pflanzenfressern erhielt ich folgende Resultate :

Die Jodzahl des *Pferdeharns* betrug pro Liter 2,667, die Jodzahl nach JOLLES 3,8.

Die Jodzahl des *Kuhharns* betrug pro Liter 4,318, die Jodzahl nach JOLLES 7,412.

Die Jodzahl des *Kaninchenharns* betrug pro Liter 3,556, die Jodzahl nach JOLLES 11,739.

Die 24stündige Harnmenge liess sich bei diesen Harnen nicht gut feststellen.

Dass auch die Jodzahl der Pflanzenfresser relativ hoch ist, braucht uns nicht zu wundern, da auch der Harn der Herbivoren stets Harnsäure enthält.

II. — Ueber Jodabspaltung durch den Harn.

1. UNTERSCHIED IN DEM VERHALTEN DER JOD-JODKALIUMLÖSUNG UND DER ALKOHOLISCHEN JODLÖSUNG.

Nachdem ich eine Reihe von Versuchen mit wässriger $^1/_{10}$ Normaljodlösung, die mittelst Jodkalium hergestellt war, ausgeführt hatte, stellte ich daneben aus Gründen, auf welche mich Prof. KOBERT hinwies, eine Anzahl von Versuchen mit jodkaliumfreier alkoholischer $^1/_{10}$ Normaljodlösung an. Der Unterschied war auffallend. Es zeigte sich jedesmal bei der Titrierung, dass von demselben Harn — ich stellte sowohl mit Menschenharn als auch mit Hundeharn Versuche an — bei Zusatz von alkoholischer Jodlösung pro 10 c.c. Harn 1 c.c. mehr absorbiert wurde als bei Zusatz von Jod-Jodkaliumlösung. Dieser Widerspruch war nur durch die Annahme zu erklären, dass *im Harn gewisse Jod abspaltende Stoffe vorhanden sind, die etwas Jod aus dem Jodkalium frei machen.* Durch die Absorption dieses abgespaltenen Jods erklärt es sich dann, dass von der hinzugefügten Jod-Jodkaliumlösung weniger freies Jod absorbiert wird, als von der alkoholischen Jodlösung, wo derartige Abspaltungen nicht eintreten können.

2. Über die Jodabspaltung durch Speichel.

Es gewinnt diese eben genannte Auffassung um so mehr an Wahrscheinlichkeit, als eine derartige Jodabspaltung beim angesäuerten menschlichen Speichel sicher nachgewiesen ist. Nach einigen Autoren, wie z. B. nach Binz(1), der sich ja mit dem Verhalten des Jods und seiner Verbindungen im Organismus eingehend beschäftigt hat, beruht diese Eigenschaft des Speichels auf dem Vorhandensein von Salzen der salpetrigen Säure. In Hoppe-Seyler's physiologischer Chemie (1877) findet sich ferner folgende hierauf bezügliche Stelle : « Schönbein (Journal f. prakt. Chem. Bd. 86 p. 151) beobachtete zuerst, dass *der gemischte menschliche Speichel meist einen Körper enthält, der auf Jodwasserstoffzusatz wie salpetrigsaures Salz wirkt,* indem solcher Speichel, mit sehr verdünnter Schwefelsäure angesäuert, jodkaliumhaltigen Stärkekleister blau färbt. Nach Schaer (Zeitschr. f. Biologie 1870, Bd. 6 p. 467) soll der Gehalt des Speichels an salpetriger Säure ungefähr im umgekehrten Verhältniss zum Schwefelcyangehalt stehen; ich (H-S) habe mich hiervon nicht überzeugen können. Die Schönbein'sche Reaktion tritt mit menschlichem Speichel fast immer sehr deutlich auf ». Neumeister(2) erwähnt die Schönbein'sche Reaktion mit folgenden Worten : « Giebt man zu Speichel mit Schwefelsäure angesäuerten Jodkalium-Stärkekleister, so entsteht sehr häufig blaue Jodstärke. *Aus dieser Reaktion scheint hervorzugehen, dass im Mundhöhlensekret salpetrige Säure vorhanden ist.* Sie stammt nach Röhmann lediglich aus den mit der pflanzlichen Nahrung in den Körper gelangten Nitraten ».

Ein zweites Reagens erwähnt Röhmann nicht. Peter Gries(3) hat jedoch die Anwesenheit der salpetrigen Säure schon 9 Jahre vor Neumeister im Speichel durch ein zweites, erst von ihm angegebenes sehr scharfes Reagens, nämlich durch das bei 63° schmelzende *Metadiamidobenzol,* sicher nachgewiesen. Wir haben kein Recht, die Angabe eines so achtbaren Forschers wie Peter Gries a priori, ohne vorher Gegenbeweise erbracht zu haben, in Zweifel zu ziehen. Sind sie aber richtig, so ist es nicht unmöglich, dass diese salpetrige Säure auch im Harn sich wiederfindet, gerade so, wie man auch den Rhodangehalt des Harns zumeist aus dem des Speichels herleitet.

(1) Binz : Vorlesungen über Pharmakologie. Zweite Auflage. Berlin 1891.

(2) Neumeister : Physiol. Chemie, p. 154, 1897.

(3) Gries, P. : Bericht d. deutsch. chem. Gesellsch., 11. Jhrg., p. 625 u. 626, 1878.

3. Versuche über die Jodabspaltung des Harns.

Es galt nun zunächst die für den Speichel festgestellte Eigenschaft, Jod aus seinen Verbindungen frei zu machen, auch für den Harn nachzuweisen. Die zu diesem Zwecke zunächst ***mit frisch hergestellter Jodsäurelösung*** angestellten Versuche ergaben sämmtlich ein positives Resultat.

Versuche folgender Art wurden angestellt und verschiedentlich wiederholt:

I. — 10 c.c. frisch gelassenen normalen menschlichen Harns wurden mit ca. 2 c.c. gesättigter Jodsäurelösung versetzt; es trat sofort eine intensiv dunkelgelbe Färbung des vorher hellgelben Harns auf.

II. — 10 c.c. normalen menschlichen Harns vom Tage vorher wurden in der eben angegebenen Weise behandelt; es trat ebenfalls eine dunkelgelbe Färbung ein.

III. — Zu beiden Harnportionen wurde gleich darauf etwas Stärkelösung gesetzt. Es trat in diesen Versuchen bei meinem eigenen Harn meist sofort, bei anderen normalen Harnen oft erst nach Hinzufügen einiger Tropfen verdünnter Schwefelsäure Blaufärbung auf.

IV. — Zur Kontrolle fügte ich zu verdünnter Schwefelsäure Jodsäure und Stärke lösung. Eine Blaufärbung entstand nicht.

V. — Zu einer mit Jodsäure versetzten Harnportion wurde erst nach 1/2 Stunde Stärkelösung hinzugefügt. Eine Blaufärbung trat daraufhin nicht ein. Ich komme an die Erklärung später.

VI. — Zwei Reagenzgläser wurden zur Hälfte mit Harn gefüllt. Die eine Portion wurde längere Zeit gekocht, die andere nicht. Nach Zusatz von Jodsäure und Stärkelösung trat bei beiden Proben sofort Blaufärbung ein. Der gekochte Harn war natürlich vorher wieder abgekühlt.

VII. — Mit Schwefelsäure angesäuerter Harn wurde gekocht und, nachdem er wieder abgekühlt, mit Jodsäure und Stärke versetzt. Sofort trat intensive Blaufärbung ein.

VIII. — Versuche mit Hunde-, Katzen- und Pferdeharn gaben dieselben Reaktionen.

IX. — Bei Kuh- und Kaninchenharn trat nach Zusatz von Jodsäure und Stärke keine Blaufärbung ein.

X. — Eine Portion Menschenharn wurde mit Bleizucker gefällt. Die Jod abspaltende Substanz, durch die übliche Reaktion nachgewiesen, ging ins Filtrat über. Bei Ausfällung des Bleies aus diesem Filtrat mit Schwefelsäure ging die Substanz abermals ins Filtrat über. Nach Zusatz von Bleiessig zum Harn und Filtration der Lösung war dagegen die Substanz im Filtrat nicht mehr nachzuweisen. Bei einer Portion Hundeharn war das Verhalten ein analoges.

Diesen Versuchen mit Jodsäure schlossen sich analoge ***Versuche mit Jodkalium*** an. Dieselben fielen sämmtlich bei meinem eigenen Harn positiv aus. Ebenso trat bei den meisten anderen normalen und pathologischen Menschenharnen nach Jodkalium- und Stärkezusatz bei vorsichtigem Ansäuern mit verd. Schwefelsäure Blaufärbung ein; nur in einzelnen

Fällen, die mit Jodsäure die Reaktion gegeben hatten, blieb dieselbe mit Jodkalium aus. Versuche mit Hunde-, Katzen- und Pferdeharn ergaben ein positives Resultat. Interessant war es ferner, dass Kaninchen- und Kuhharn, die auf Jodsäure nicht reagiert hatten, mit Jodkalium und Stärke eine prachtvolle Blaufärbung gaben.

Aus diesen Versuchen ergiebt sich also zweifellos, dass in der That *der menschliche und tierische Harn Jod abspaltende Kraft besitzt, und dass die betreffenden Substanzen durch einfaches Kochen sowie durch Kochen mit Ansäuern nicht zerstört werden.*

Ob die Wirkung, welche der Harn auf Jodsäure ausübt, eine primär reduzierende oder primär Jod abspaltende ist, lässt sich aus meinen Versuchen mit Jodsäure an Menschen-, Hunde-, Katzen- und Pferdeharn nicht ersehen, da auch im ersten Falle, d. h. wenn der Harn nur reduzierend wirken würde, sekundär doch eine Jodabspaltung zu stande kommt und zwar nach folgender Formel :

$$5\,HJ + HJO_3 = 3\,H_2O + 3\,J_2.$$

Ich verweise betreffs dieser Formel auf HARTMANN (1) und auf DRESER (2). Meine Versuche an Kuh- und Kaninchenharn sprechen nicht für Reduktion, sondern für primäre Abspaltung von J aus JH resp. JK.

Nach Abschluss dieser Versuche kam mir bei meiner allmählichen Durchsicht der Litteratur eine wichtige Arbeit von BINZ (3) über Jodsäure im Original in die Hände, auf die ich an dieser Stelle noch kurz eingehen muss. Der im Körper nach Aufnahme eines jodsauren Salzes vor sich gehende Prozess wird von genanntem Autor durch folgende Formeln erklärt :

1. $NaJO_3$ + reduzierendes Gewebe giebt NaJ.
2. $2\,NaJ + CO_2 + H_2O = Na_2CO_3 + 2\,JH.$
3. $2\,NaJO_3 + CO_2 + H_2O = Na_2CO_3 + 2\,HJO_3.$
4. $5\,JH + HJO_3 = 3\,H_2O + 6\,J.$

Auch die oben erwähnte Thatsache, dass der Harn nach Zusetzen von Jodsäure einen dunkleren Farbenton annimmt, ist schon von BINZ durch Hinzufügen von jodsaurem Natron zu frischem, schwach saurem Harn konstatiert worden. Nach BINZ beruht das Auftreten der dunkleren Färbung nicht auf frei werdendem Jod, sondern auf gelinder Oxydation

(1) HARTMANN : Lehrbuch d. physikal. u. theor. Chemie, p. 587, 1885.

(2) DRESER : Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34, p. 205, 1894.

(3) BINZ, C. : *Ueber Jodoform und über Jodsäure.* Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 8, p. 326 u. 327, 1878.

der Farbstoffe, während *ich* im Hinblick auf die sofort eintretende Bläuung bei Stärkezusatz gerade das erstere annehmen muss. Ob nebenbei der Farbstoff oxydiert wird, habe ich nicht untersucht.

BINZ sagt : « Er (der dunklere Farbenton) rührt nicht von frei werdendem Jod her, wie dies auch nicht zu erwarten ist und sich leicht erweisen lässt, sondern beruht offenbar auf gelinder Oxydation der Farbstoffe durch die in Berührung mit der Säure frei werdende HJO_3 ». Wodurch BINZ den Beweis für die im eben zitierten Satze aufgestellte Behauptung erbracht hat, konnte ich allerdings aus der betreffenden Arbeit nicht ersehen.

4. WELCHE SUBSTANZEN BEWIRKEN DIE JODABSPALTUNG IM HARN?

Im Hinblick auf die Untersuchungen der oben genannten Autoren lag es nahe, anzunehmen, dass die salpetrige Säure die Jod abspaltende Substanz des Harns sei. Meine Aufmerksamkeit wandte sich daher zunächst diesem Körper zu. Über das Vorkommen der salpetrigen Säuren im Harn wird in LADENBURG's Handwörterbuch der Chemie, Bd. IV, p. 595, Folgendes gesagt : « Wenn der Harn einige Zeit gestanden hat, giebt er direkt Reaktion auf salpetrige Säure, *jedoch rührt der Gehalt an Nitriten ohne Zweifel nur von dem an Nitraten her, die durch Reduktion in Nitrite übergehen, denn frischer Harn enthält* nur *Nitrate* ». Nach RÖHMANN (1) enthält der Harn « Spuren von Salpetersäure ». Nach WEYL (2) fehlen die salpetersauren Salze, welche im menschlichen Harn konstant vorkommen, im Hundeharn gänzlich.

Vorstehende Angaben konnte ich durch die oben erwähnte von PETER GRIES angegebene Reaktion mit Metadiamidobenzol sämmtlich bestätigen. Bei Menschenharn, der am Tage vorher gelassen war, fiel die Reaktion positiv, bei frischem Menschenharn dagegen und auch bei vom Tage vorher stammendem Hundeharn negativ aus. Wir müssen also annehmen, dass *die Nitrite des menschlichen Speichels vor ihrer Ausscheidung durch den Harn im Organismus zu Nitraten oxydiert werden.* Damit soll keineswegs gesagt sein, dass nicht auch umgekehrt im Organismus Nitrat zu Nitrit z. B. unter Einwirkung der reduzierenden Bakterien des Nasenschleims, des Dünndarms und des Dickdarms reduziert werden könnte. Was in dieser Beziehung Tiere anlangt, so verweise ich auf die schon mehrfach beobachtete Vergiftung von Kühen, welche Chilisalpeter gefressen

(1) RÖHMANN : Zeitschr. f. physiol. Chem., V, 94, 1881.

(2) WEYL : VIRCHOW's Archiv, 96, p. 462, 1884.

oder gesoffen hatten(1). Was den Menschen anlangt, so warnt Prof. KOBERT (2) ausdrücklich davor, zu arzneilichen Salpeterlösungen Honig als Korrigens zu setzen, da dieser die Reduktion sehr begünstigen würde.

Da nun aber die beim Menschenharn festgestellte Differenz im Verhalten zur Jod-Jodkaliumlösung und zur alkoholischen Jodlösung auch für den Hundeharn erwiesen ist, da ferner auch frischer Menschenharn Jod abspaltende Wirkung hat, und da endlich diese Wirkung durch Kochen nicht zerstört wird, *so kann zweifellos die Jod abspaltende Kraft des normalen frischen Harns nicht auf der Anwesenheit von salpetriger Säure beruhen.*

Auch die Hypothese, dass die salpetrige Säure die Jod abspaltende Substanz des Speichels sei, erschien nach diesen Überlegungen nunmehr weniger überzeugend, da doch von vornherein mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen war, dass die Jodabspaltung sowohl im Harn als auch im Speichel durch dieselbe Substanz hervorgerufen werde. Ich verweise betreffs dieser interessanten Frage auf eine in Vorbereitung begriffene Publikation des Herrn Dr MUCK. Hier muss zum Verständnis meiner weiteren Versuche nur kurz die von Herrn Dr MUCK der Vergessenheit entrissene Thatsache erwähnt werden, dass *dem Rhodan Jod abspaltende Kraft innewohnt.* Da nun Rhodan im Harn vorkommt, so schien die Vermutung, dass es dort die Jodabspaltung verursache, nicht unberechtigt. In Anbetracht der wichtigen Rolle, die, wie wir sehen werden, in der That das Rhodan bei der Jodabspaltung des Harns spielt, sei es mir gestattet, über das Vorkommen des Rhodans im Speichel und im Harn hier einen kurzen Überblick zu geben.

5. VORKOMMEN DES RHODANS IM SPEICHEL UND IM HARN.

Rhodankalium findet sich nach HALLIBURTON(3) in der Regel, aber nicht immer, im menschlichen Speichel. Im Hundespeichel kommt es nach HOPPE-SEYLER's(4) Angaben nicht vor. Nach BUNGE(5) und GSCHEIDLEN(6) dagegen enthält der Hundespeichel jedoch immer Rhodan. Das konstante Vorkommen des Rhodans im Harn des Menschen, Hundes, Pferdes,

---

(1) ADOLF BARTH : *Toxikologische Untersuchungen über Chilisalpeter.* Dessau, 1879.

(2) KOBERT, R. : Lehrbuch der Intoxikationen, p. 495.

(3) HALLIBURTON, W. D. : Lehrbuch der chem. Physiol. und Pathol., 1892. Deutsche Uebersetzung von KAISER : Kap. 29, p. 186.

(4) HOPPE-SEYLER : Physiol. Chem., p. 186.

(5) BUNGE : Lehrbuch der physiol. Chemie. IV. Auflage 1898, p. 358.

(6) GSCHEIDLEN, R. : *Ueber das konstante Vorkommen einer Schwefelcyanverbindung im Harn der Säugetiere.* PFLÜGER's Arch., Bd. 14, p. 401, 1876.

Rindes, Kaninchens und der Katze wurde zuerst von GSCHEIDLEN nachgewiesen durch die Reaktion mit Eisenchloridlösung unter Beobachtung aller hierbei notwendigen Vorsichtsmassregeln, die eine Verwechslung mit Essigsäure ausschlossen. Auch das Vermögen des Harns, mit Zink und Salzsäure Schwefelwasserstoff zu entwickeln, schreibt er der Anwesenheit des Schwefelcyans zu; doch haben neuere Untersuchungen gelehrt, dass diese Eigenschaft des Harns auch auf dem Gehalt desselben an anderem sogen. nicht oxydiertem Schwefel, der auch neutraler Schwefel genannt wird, beruhen kann. Die Ausscheidung des Rhodans soll beim Menschen am reichlichsten im Nachmittagsharn stattfinden, bei Rauchern soll sie ferner ungleich grösser sein als bei Nichtrauchern. Letzteres bestätigt auch KRÜGER (1), und zwar weist nach diesem Autor der Harn von Rauchern 2—3 Mal mehr Rhodan als der von Nichtrauchern auf. Das Rhodan des Harns stammt nach GSCHEIDLEN aus dem Speichel und den Speicheldrüsen. Durch neuere in kunstvollster Weise angeordnete Versuche von NENCKI (2) an von PAWLOW operierten Hunden ist jedoch nachgewiesen worden, dass auch nach Ausschaltung des gesammten Speichels aus dem Verdauungstraktus im Magensaft sowohl als im Harn immer noch ein wenig Rhodan vorhanden ist. Dass somit das Rhodan des Harns durchaus nicht nur aus dem Speichel zu stammen braucht, wird ausserdem durch eine kürzlich gemachte *Beobachtung Prof.* KOBERT's *bestätigt, der in dem Harn eines Menschen, dessen Speichel dauernd kein Rhodan enthielt, mit Sicherheit Rhodan nachweisen konnte.* GSCHEIDLEN ist also durch die beiden eben genannten Autoren widerlegt.

LANG (3) beobachtete, dass in den tierischen Organismus eingeführte Nitrile mit Einschluss der Blausäure die Ausscheidung von Rhodanverbindungen im Harn nach sich ziehen. Eingeben von Blausäure zu therapeutischen Zwecken (Aq. Amygd. amar., Aq. Laurocerasi) sowie Genuss von Kirschliqueur muss also die Rhodanmenge des Harns steigern.

Nach RAULIN produziert der gemeine Schimmelpilz, Aspergillus niger, Rhodanwasserstoffsäure und wird schliesslich durch diese in seiner Entwicklung gehemmt. Da dieser Schimmelpilz sehr häufig ist und wohl gelegentlich auch auf verdorbener Nahrung (verschimmeltem Brote) sich

---

(1) KRÜGER, FRIEDR. : *Ueber den Schwefelcyansäuregehalt des Speichels beim Menschen.* Zeitschr. f. Biologie, Bd. 34. p. 6—24, 1898.

(2) NENCKI, M. v. : Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., 28, 1318 bis 1320, 1895.

(3) LANG, S. : *Ueber die Umwandlung des Acetonitrils im Tierkörper.* Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 34, p. 248.

findet, kann ein Ansteigen des Rhodangehalts des Harns dadurch zu stande kommen, denn der Pilz stirbt im Magendarmkanal nicht ab, sondern entwickelt sich lebhaft und dürfte daher dabei auch reichlich Rhodan bilden.

Ein Liter Harn enthält nach BUNGE 0,02, nach GSCHEIDLEN 0,022, nach MUNK sogar 0,08 Rhodan.

6. Reaktionen zum Nachweis und zur Bestimmung des Rhodans.

Zum Nachweis des Rhodans sind ausser der allgemein bekannten Eisenchloridreaktion noch verschiedene andere Methoden angegeben worden.

BÖTTGER (1) wies Rhodan im Speichel *mit Guajaktinktur und verdünnter Kupfersulfatlösung* (1 : 2000) nach. Auf Zusatz beider Reagentien trat augenblicklich eine starke *Blaufärbung* auf.

COLASANTI (2) empfahl folgendes Verfahren zum Nachweis des Rhodans im Speichel. Der Speichel wird mit Alkohol gefällt, filtriert, das Filtrat im Wasserbad eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und mit einigen Tropfen *Kupfervitriollösung* versetzt. Bei Anwesenheit von Rhodanverbindungen nimmt die Probe eine *smaragdgrüne Farbe* an.

Ferner giebt nach COLASANTI (3) eine mit Natriumkarbonat *alkalisch gemachte sehr verdünnte Goldchloridlösung* (1 : 1000) eine scharfe Reaktion auf Sulfocyansäure durch Auftreten einer schönen *violetten Färbung.*

ALT (4) hat ein Verfahren zur Bestimmung der Rhodanverbindungen angegeben, das auf der Zersetzung der Rhodanwasserstoffsäure in Blau- und Schwefelsäure bei *Behandlung mit Oxydationsmitteln* beruht. Die Schwefelsäure lässt sich alsdann in der üblichen Weise bestimmen.

MUNK (5) bestimmte den Schwefelcyangehalt des Speichels durch eine *gewichtsanalytische Methode,* indem er den Speichel mit Silbersalpeter und Salpetersäure ausfällte, den gewaschenen Niederschlag sammt Filter im Luftbade bei 100° trocknete und ihn im Silbertiegel mit reiner Soda- und Salpetersäure schmolz. Die in Wasser aufgenommene Schmelze fällte er mit $BaCl_2$ und HCl und wog das Bariumsulfat, aus dem er den Schwefel resp. das Sulfocyannatrium berechnete.

---

(1) BÖTTGER, R. : Arch. d. Pharm., Bd. 198, p. 59, 1872.

(2) COLASANTI, G. : *Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre des Menschen und der Tiere.* 2. Heft, 14. (Separat-Abdruck).

(3) COLASANTI, G. : *Ulteriore reazione dell'acido solfocianico.* Bull. della r. accad. med. di Roma, Anno XV, fascicolo VI, 1888—89.

(4) ALT : Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. zu Berlin, 22, 3258.

(5) MUNK, J. : *Schwefelcyanbestimmung im Speichel.* VIRCHOW's Archiv, 69, 350, 1877.

Zum qualitativen Schwefelcyannachweis im Harn fällte MUNK(1) Harn mit ***saurer Silberlösung,*** zerlegte den Niederschlag mit H_2S und filtrierte. Blieb in diesem Filtrat die Reaktion mit Eisenchlorid aus, so destillierte er mit H_2SO_4, worauf er im Destillate stets Blausäure nachweisen konnte.

Die quantitative Bestimmung des Schwefelcyans des Harns führte er in analoger Weise beim Speichel aus.

Meine Vermutung, dass die Jodsäurereaktion auf Rhodan, deren ich mich bediente, neu sei, die noch dadurch bestätigt wurde, dass ich selbst bei BEILSTEIN und bei COLASANTI nichts darüber erwähnt fand, bestätigte sich nicht. Dieselbe ist nämlich bereits von SOLERA(2) für den Speichel genau beschrieben worden, scheint aber nicht weiter bekannt geworden zu sein. Als Reaktion zum Nachweis des Rhodans im Harn ist sie allerdings, soweit mir bekannt, nirgends angegeben. SOLERA fand, dass filtrierter oder nicht filtrierter, seit längerer Zeit oder eben erst abgesonderter, menschlicher gemischter Parotiden- oder Submaxillarisspeichel die Jodsäure reduziert. Der Speichel färbte sich bei Zusatz von Jodsäure gelblich durch Entstehen von freiem Jod; dasselbe konnte durch Stärkekleister unzweideutig nachgewiesen werden. Die Reaktion beruht nach SOLERA auf dem Rhodankalium des Speichels und ist ganz ausserordentlich empfindlich. Alle anderen Salze des Speichels geben diese Reaktion ebensowenig, wie die organischen Bestandteile desselben sie geben, nämlich das Ptyalin und der Schleim.

7. VERSUCHE ÜBER DIE JODABSPALTUNG, VORGENOMMEN AN REINEN SUBSTANZEN.

Eine wässrige ***Rhodankaliumlösung*** von einer dem Harnrhodan (nach BUNGE) entsprechenden Concentration ergab sowohl eine äusserst scharfe Eisenchloridreaktion, als auch das Auftreten einer intensiven Blaufärbung nach Jodsäure- und Stärkezusatz. Eine weitere Bestätigung, dass es sich bei der Jodabspaltung um Rhodan handelt, erhielt ich dadurch, dass sich eine Rhodanlösung, mit der ich das in dem oben erwähnten Versuch X beschriebene Verfahren der Fällung mit Blei vornahm, genau wie der Harn verhielt. Es zeigte sich nämlich, dass eine Rhodanlösung von neutralem Blei nicht gefällt wird, während durch Bleiessig selbst ohne Zusatz von NH_3 eine Fällung eintritt. Allerdings geht bei einem Harn, der durch Fütterung des Tieres mit Rhodan diese Substanz im Überschuss

(1) MUNK, J.: *Vorkommen von Sulfocyansäure im Harn.* VIRCHOW's Arch., 69, p. 354, 1877.

(2) SOLERA, L.: *Di una particulare reazione della saliva.* Rendiconti del R. Instituto Lombardo, Serie II, 10 fasc. XII, 371, 1877.

enthält, das Rhodan z. T. auch ins Filtrat des Bleiessigniederschlages über.

Der *Harnstoff*, das *Kreatinin* und die *Hippursäure* besitzen kein Jodabspaltungsvermögen.

Die Wirkung der *Harnsäure* untersuchte ich zunächst mit einer Harnstoff-Harnsäurelösung von der oben angegebenen Concentration. Auch diese Lösung machte aus der hinzugefügten Jodsäure Jod frei. Doch trat die Blaufärbung weniger intensiv und langsamer als bei der Rhodanlösung auf, eine Erscheinung, die jedenfalls auf der unvollkommenen Löslichkeit der Harnsäure in Harnstoff beruhte, denn in späteren Versuchen, wo ich mit in Piperazin gut gelöster und nachher neutralisierter Harnsäure experimentierte, fand wie beim Rhodan eine sofortige tiefblaue Färbung statt.

Bei späteren Versuchen nahm ich statt Jodsäure das schwerer zersetzliche Jodkalium und beobachtete auch hier sowohl bei der Rhodan- wie bei der Harnsäurelösung das Auftreten von Blaufärbung nach Stärkezusatz.

Diese Versuche lehren also, dass die Jod abspaltende Kraft des Harns ebenso wie bei der Jodabsorption auf dem Vorhandensein des Rhodans und der Harnsäure beruht.

Als ich schon mit dem Niederschreiben dieser Arbeit beschäftigt war, erschien ein Aufsatz von JOLLES (1), der über die Einwirkung von Jodlösung auf die Harnsäure handelt. JOLLES erklärt hierin die von KREIDL (2) konstatierte und auf ein eigentümliches Verhalten des Harnsäuremoleküls zurückgeführte Erscheinung, dass bei kürzerer Einwirkung der Jod-Jodkaliumlösung auf das Molekül Harnsäure mehr Jod verbraucht wird als bei längerer Einwirkung, auf eine Weise, die dem von mir oben über das Verhalten der Jod- Jodkaliumlösung zum Harn Gesagten genau entspricht. In der erwähnten Arbeit heisst es : « Beim Einfliessen der Jodlösung in die Harnsäurelösung wird eine gewisse Menge Jod verbraucht, die man durch sofortige Titration des Überschusses bestimmen kann. Lässt man die Flüssigkeit hingegen länger stehen, so scheidet sich in Folge der Wechselwirkung des harnsauren Alkalis und des Jodkaliums Jod aus. Da dieses Jod ebenfalls zurücktitriert werden muss, also mehr Natriumthiosulfat erforderlich ist, so ergiebt sich ein scheinbarer

(1) JOLLES, A. : *Ueber die Einwirkung von Jodlösung und alkalischer Permanganatlösung auf Harnsäure.* HOPPE-SEYLER's Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. XXIX, Heft 2, p. 193, 1900.

(2) KREIDL : Monatshefte für Chemie, Bd. 14, p. 109, 1893.

Minderverbrauch an Jod. » Bei Versuchen, die JOLLES mit alkoholischer HÜBL'scher Jodlösung anstellte, nahm denn auch, entgegen dem von KREIDL mit Jod-Jodkaliumlösung beobachteten Verhalten, der Jodverbrauch mit der Dauer der Einwirkung zu, « weil — wie JOLLES bemerkt — eben in Folge der Abwesenheit des Jodkaliums die bereits erwähnten sekundären Prozesse nicht eintreten konnten ».

8. WIE VERLÄUFT DER PROZESS DER JODABSPALTUNG IM HARN?

Nach Zusatz von Jodsäure und Stärke zum Harn trat in den meisten Fällen, bald schnell, bald langsam, eine Blaufärbung ein, die anfangs nur schwach, allmählich sich bis zu einem intensiv dunkelblauen, oft sogar schwarz erscheinenden Farbenton steigerte. Auf der Höhe angekommen, nahm dieselbe jedoch zuweilen schon nach kurzer, oft auch erst nach längerer Zeit wieder ab, so dass der Harn schliesslich wieder seine natürliche Farbe annahm. Anfangs schien mir das Wiedereintreten der Entfärbung durch die Annahme, dass das in Freiheit gesetzte Jod allmählich durch die absorptionsfähigen Stoffe des Harns wieder absorbiert würde, eine genügende Erklärung zu finden. Entschieden gegen diese Annahme sprach aber ein später angestellter Versuch mit Salpetersäure. Die oben erwähnte Beobachtung MAUVEZIN's (1), dass Salpetersäure die durch Einwirkung des Harns verschwundene Jodfärbung wieder hervorbringe, konnte ich zunächst bei sofortigem Zusatz von Salpetersäure als auch bei nach Verlauf von 24 Stunden erfolgtem Salpetersäurezusatz bestätigen. Ganz anders aber war das Verhalten der Salpetersäure zur Jodabspaltung. Setzte ich nämlich zu einem mit Jodsäure- und Stärkelösung versetzten Harn, der nach Auftreten der Blaufärbung bereits wieder entfärbt war, Salpetersäure selbst in grosser Menge hinzu, so erhielt ich niemals wieder Blaufärbung. Dieser Versuch beweist, dass die *sekundäre Entfärbung nicht auf derselben Art von Absorption wie die primäre beruhen kann.* Wie aber der Prozess zu denken sei, bleibt mir vorderhand dunkel.

Setzte man zu dem vorher blau gewesenen, nunmehr wieder entfärbten Harn etwas Natriumthiosulfat hinzu, so trat augenblicklich wieder Blaufärbung auf. Dieselbe beruhte jedoch offenbar nur auf dem Vorhandensein von unzersetzt gebliebener Jodsäure, aus der durch das Thiosulfat Jod abgespalten wurde. Fügte ich nämlich nur eine minimale Menge Jodsäure zum Harn, so dass beim Zusetzen von Thiosulfat keine freie Jodsäure

(1) MAUVEZIN, C. : *De la teinture d'iode comme un moyen de diagnostic des urines glycosuriques.* L'Union médic., N° 43, 1863.

vorhanden war, so trat nicht nur keine Blaufärbung ein, sondern der Harn wurde sogar in gewissem Grade entfärbt. Setzte man nun hierauf Salpetersäure hinzu, so trat im Gegensatz zu den oben erwähnten Versuchen wieder Blaufärbung ein.

9. METHODIK.

Die Grösse der Jodabspaltung des Harns in derselben Weise wie die der Jodabsorption durch Titrieren mit Natriumthiosulfat festzustellen war unmöglich, da Thiosulfat schon an sich mit Jodsäure und Stärke Blaufärbung giebt. Um doch aber auch über die Grösse der Jodabspaltung eine ungefähre Vorstellung zu bekommen, bediente ich mich eines kolorimetrischen Verfahrens, indem ich folgende Anordnung traf : Ich stellte mir eine Lösung von Harnsäure und Rhodankalium her, entsprechend den Mengenverhältnissen, in denen diese Substanzen nach den obigen Angaben im Harn vorkommen. Zu ca 30 c.c. dieser Lösung fügte ich 2 c.c. gesättigte Jodsäurelösung und eben so viel Stärkelösung. Die Stärkelösung war in der Weise hergestellt, dass auf 1 Liter Wasser 4 g Stärke und 20 g Chlorzink kamen. Die hierauf eintretende Blaufärbung konnte ich nun als Ausdruck der Jodabspaltungsgrösse eines normalen Harns ansehen. In analoger Weise stellte ich mir weiter Lösungen her, welche die Hälfte und ein Viertel der vorher angegebenen Rhodan- und Harnsäuremengen enthielten. Eine doppelt so starke Lösung anzufertigen, war nicht ratsam, da die Lösung ganz undurchsichtig und schwarz und in Folge dessen zum Vergleich nicht brauchbar geworden wäre.

Beim Vergleich der Kontrolllösungen mit Harn stellte sich bald als grosser Übelstand die Verschiedenheit der zu vergleichenden Farbentöne heraus. Während die Kontrolllösungen nämlich eine schöne reine Blaufärbung zeigten, waren dem Blau des Harns bald grünliche, bald violette Farbentöne beigemischt, die einen exakten Vergleich störten. Zur Beseitigung dieses Hindernisses waren zwei Möglichkeiten gegeben. Entweder ich musste den Harn entfärben oder den Kontrolllösungen die Farbe des Harns verleihen. Zunächst versuchte ich das erstere durch Erwärmen und Umschütteln des Harns mit Tierkohle und nachfolgendem Filtrieren. In einigen Fällen erhielt ich nun auch mit dem entfärbten Harn eine sehr schöne Blaufärbung, in anderen Fällen dagegen trat überhaupt keine Färbung auf bei Harnen, die vor der Entfärbung eine prompte Reaktion gegeben hatten. Es mussten also die Jod abspaltenden Substanzen durch die Kohle zurückgehalten sein.

Mehr Glück hatte ich mit dem zweiten möglichen Verfahren, der

Gelbfärbung der farblosen Harnsäure-Rhodanlösung. Natürlich musste ich zu diesem Zweck einen Farbstoff benutzen, der den Jodabsorptions- und Jodabspaltungsprozess in keiner Weise beeinflusste. Als einen solchen Farbstoff fand ich das Bismarckbraun sehr geeignet. Ein Tropfen der gewöhnlich zum Färben mikroskopischer Präparate benutzten Lösung zu etwa 30 c.c. Wasser gesetzt, verlieh demselben eine vom Harn nicht zu unterscheidende gelbe Farbe, ohne auf Jodabsorption und Jodabspaltung den geringsten Einfluss zu haben.

Durch die so modifizierte Versuchsanordnung, die Harn und Kontrolllösung denselben Farbenton gab, erzielte ich nun verwertbare Resultate. Natürlich können derartige Bestimmungen keinen Anspruch auf Genauigkeit machen, immerhin aber gaben sie eine leidliche Vorstellung über die Grösse der Jodabspaltung im Harn.

Die am normalen Harn angestellten und häufig wiederholten Versuche ergaben, dass in einzelnen Fällen die Blaufärbung des Harns genau der der Normal-Kontrolllösung entsprach. In der Mehrzahl der Fälle aber war die Farbe des Harns 2—4 mal dunkler als die der Kontrolllösung. Einen auffallend dunklen Farbenton gab der oben erwähnte leukämische Harn. Ferner nahmen die diabetischen Harne oft eine tiefblaue Färbung an, ohne aber gegenüber den normalen Harnen einen auffallenden Unterschied zu zeigen. Auch die übrigen pathologischen Harne boten keine Besonderheiten.

Eine Angabe über die Jod abspaltende Kraft der Harnsäure und des Rhodans für sich allein liess die eben beschriebene Methode natürlich nicht zu. Ich suchte daher beide Substanzen zu trennen nach einem von LANG (1) angegebenen Verfahren, vermittelst dessen er nach Einnahme von Acetonitril Rhodan im Harn nachwies. LANG sagt : « Die fragliche Verbindung liess sich dem angesäuerten Harn durch Äther vollständig entziehen und war in demselben durch die Eisenchloridreaktion nachweisbar. Die Rotfärbung konnte durch Weinsäure und Sublimat zum Verschwinden gebracht werden und trat nach Zusatz von Salzsäure wieder auf. Aus dem Äther ging der Körper leicht in ammoniakalisches Wasser über, das so wie der Ätherextrakt die COLASANTI'sche Probe (smaragdgrüne Färbung nach Zusatz verdünnter Kupfersulfatlösung) gab, und auf Zusatz von Reduktionsmitteln schied sich aus der mit Kupfersulfat versetzten Lösung ein weisser Niederschlag, Kupferrhodanür, ab. Der Körper war

(1) LANG, S. : *Ueber die Umwandlung des Acetonitrils im Tierkörper*. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 34, p. 248, 1894.

ferner durch Silbersalze vollständig, durch Bleisalze zum grössten Teil fällbar. Das auf die unten näher beschriebene Weise erhaltene Silbersalz, unter Wasser mit Schwefelwasserstoff zerlegt, lieferte eine Flüssigkeit, die, der Destillation unterworfen, im Destillate die Reaktionen der Thiocyansäure und ihres Zersetzungsproduktes, der Blausäure, gab. Mit Sicherheit wurde die Natur des fraglichen Körpers als eine Rhodanverbindung durch die Analyse der Salze und die Reindarstellung als Rhodanammonium erwiesen. »

Dieser Angabe folgend säuerte ich den Harn mit einigen Tropfen Schwefelsäure an und schüttelte ihn mit Äther aus. Alsdann wurde dieser Äther mit ammoniakalischem Wasser geschüttelt. Das Rhodan sollte also auf diese Weise in das ammoniakalische Wasser übergehen, während die Harnsäure im Harn verblieb. Beide Teile hätten nun auf Jodsäure- und Stärkezusatz Blaufärbung geben müssen. Bei Versuchen mit normalem Harn zeigte sich jedoch, dass nur der Harn sich blau färbte, während das ammoniakalische Wasser, mit Jodsäure und Stärke versetzt, farblos blieb.

Von der Vorstellung ausgehend, dass vielleicht zu wenig Rhodan im Harn gewesen sei, nahm ich daher 5 c.c. Aqua Amygdalarum amararum zu mir und stellte mit dem an diesem Tage gelassenen Harn dieselben Versuche an. Da auch dieser Versuch, das jetzt doch vermehrte Rhodan aus dem Äther in ammoniakalisches Wasser überzuführen, absolut negativ ausfiel, so gab ich die Hoffnung, auf diese Weise Rhodan und Harnsäure zu trennen, auf.

Als besondere Eigentümlichkeit des nach Einnehmen von Bittermandelwasser ausgeschiedenen Harns fiel mir übrigens auf, dass derselbe nach Jodsäurestärke- und Schwefelsäurezusatz sich zwar sofort tief blau färbte, dass jedoch schon nach wenigen Sekunden die Blaufärbung wieder gänzlich verschwand, so dass der Harn seine normale Farbe wieder annahm. Ein nach einigen Tagen wiederholter zweiter Versuch bestätigte mir diese Eigentümlichkeit des Harns nach Genuss von Bittermandelwasser. Offenbar beruht dieses Verschwinden der Blaufärbung darauf, dass — wie dies auch schon KOBERT(1) angegeben hat — Spuren von Blausäure unumgewandelt im Harn enthalten sind und das frei gemachte Jod in Cyanjodid umwandeln, welches Stärke nicht bläut.

Versuche, das Rhodan durch Destillation aus dem angesäuerten Harn abzuscheiden und dasselbe im Destillat nachzuweisen, verliefen resultatlos.

Ein weiterer Versuch, die Harnsäure vom Rhodan zu trennen, wurde

(1) KOBERT, R.: *Ueber Cyanmethämoglobin und den Nachweis der Blausäure*. p. 51, 1893.

in folgender Weise angestellt : 200 c.c. Harn wurden etwa auf 1/3 des Volumens eingedampft und nach dem Erkalten Kalkmilch im Überschuss hinzugesetzt, um die Phosphate, die Harnsäure etc. zu fällen. Alsdann wurde filtriert und das Filtrat mit Oxalsäure nicht ganz vollständig angesäuert, wobei die Hauptmenge des Kalkes als oxalsaurer Kalk ausfiel. Nach nochmaligem Filtrieren stellte ich nun die Reaktionen auf Rhodan sowohl mit Eisenchlorid als auch mit Jodsäure und Stärke an. Von dreien auf diese Weise angestellten Versuchen trat im ersten und dritten, wo ich irrtümlich Oxalsäure im Überschuss zugesetzt hatte, keine der beiden Reaktionen ein, während beim zweiten Versuch sowohl die Eisenchloridreaktion als auch die Jodsäurestärkereaktion positiv ausfiel. Der negative Ausfall der Eisenchloridreaktion im ersten und dritten Falle erklärte sich sofort beim Hinzufügen von Oxalsäure zu einer mit Eisenchlorid versetzten Rhodanlösung. Es zeigte sich nämlich, dass *Oxalsäure den bei der Eisenchloridreaktion entstehenden roten Farbenton vollkommen zerstört.* Dass das Rhodan jedoch vorhanden war, zeigte der positive Ausfall der Jodsäurestärkereaktion, die nur auf der Anwesenheit von Rhodan beruhen konnte, da die Harnsäure, die einzige Substanz des Harns, die nach meinen Untersuchungen diese Reaktion ebenfalls giebt, durch die Fällung beseitigt war. Das Fehlen der Blaufärbung in den andern beiden Versuchen erkläre ich mir damit, dass durch die massenhafte Fällung mit Kalkmilch auch das Rhodan zerstört oder mit niedergerissen wurde. Aus diesem Grunde verfolgte ich auch dies Verfahren nicht weiter, sondern wandte mich einer andern Methode zu.

Ich benutzte nämlich das im ersten Teil dieser Arbeit bereits erwähnte HOPKINS'sche Verfahren, die Harnsäure durch Salmiak aus dem Harn auszufällen und so Rhodan und Harnsäure zu trennen, auch zur Feststellung der Jod abspaltenden Kraft jeder der beiden Substanzen im Harn. Die auf das Volumen des verarbeiteten Harns zurückgebrachte Harnsäurelösung zeigte stets auf Zusatz von Jodsäurestärke und einigen Tropfen Schwefelsäure eine dunkelblaue Färbung, die in der Regel der oben beschriebenen Normal-Kontrolllösung entsprach. Mit dem von der Harnsäure befreiten Harn dagegen, der das Rhodan enthalten musste, konnte ich kein einziges Mal einen positiven Ausfall der Reaktion erreichen. Auch durch dieses Verfahren wurde also offenbar das Rhodan vernichtet oder unnachweisbar.

Es war mir demnach bisher trotz der verschiedensten Versuche mit keiner der erwähnten Methoden möglich, das gewünschte Resultat, die Harnsäure und das Rhodan, beide gesondert, zu bestimmen, zu erzielen.

Weitere Versuche unseres Institutes werden vielleicht zum gewünschten Ziele führen.

WALKO kommt in seiner bereits oben genauer besprochenen Arbeit zu folgendem Schluss : « Wegen der vielseitigen Bindung des Jods durch die verschiedenen Harnbestandteile eignet sich die Jodzahl der Harne selbst nicht einmal als approximatives Maass weder einzelner mit dem Harn ausgeschiedener Stoffwechselprodukte noch ihrer Gesammtsumme und gestattet auch sonst keine für die Diagnostik irgend wie verwertbaren Schlüsse ».

Wenngleich nun auch ich freilich ebenso wie WALKO praktisch verwertbare Resultate durch Bestimmung der Jodzahl bisher noch nicht gefunden habe, *so möchte ich dennoch nicht die volle Berechtigung des oben citierten Satzes von* WALKO *anerkennen,* da mir einerseits die Versuche über die Jodbindung besonders an der Hand pathologischer Harne noch nicht weit genug ausgedehnt zu sein scheinen, und andererseits vielleicht ein genaueres Studium der Jodabspaltung durch den Harn noch mancherlei Neues bringen dürfte. Gerade zu derartigen Versuchen soll diese Mitteilung anregen.

Anhangsweise möchte ich erstens noch bemerken, dass ich mich auch mit dem Verhalten des Fruchtwassers zu Jod zu beschäftigen angefangen habe. Ich gedenke diese Versuche in meiner neuen Stellung als Assistent der Frauenklinik zu Rostock fortzusetzen und werde die dabei erzielten Ergebnisse gesondert veröffentlichen. Zweitens ist es mir nachträglich noch gelungen, einige Jodzahlbestimmungen an Cystinurie-Harnen zu machen,

welche Geh. Rat JUL. WOLFF aus Berlin so gütig war Herrn Prof. KOBERT für mich zu übersenden. Ich fasse das Ergebnis dieser Untersuchungen in nachstehende Tabelle zusammen :

Tabelle über die Jodzahl der Harne einiger Mitglieder einer mit Cystinurie behafteten Familie.

Nr	Name und Alter	10 c.c. Harn absorbierten 1/10 Normaljodlösung	Spezifisches Gewicht des Harns	1 Liter Harn enthält an Trockensubstanz	JODZAHL		War der spezifische Geruch vorhanden?	Waren im Bodensatz Kristalle von Cystin?
					pro Liter	nach JOLLES		
1	Fr. L. 50 J.	4,6 c.c.	1018	41,94	5,842	13,929	ja	nein
2	W. L. 26 J.	5.2 »	1021	48,93	6,604	13.496	nein	nein
3	Fr. L. 24 J.	5,7 »	1023	53,59	7,239	13,508	nein	ja
4	Mn. L. 16 J.	7,1 »	1022	51,26	9,017	17,590	ja	ja
5	Mth. L. 14 J.	5,8 »	1020	46,60	7,366	15,806	ja	ja
6	OH. L. 12 J.	3,7 »	1023	53,59	4,699	8,768	nein	ja
7	Id. L. 11 J.	2,0 »	1009	20,97	2,540	12,112	ja	ja
8	Mr. L. FJ.	3,4 »	1012	27,96	4,318	15,443	ja	nein

Ein Blick auf diese Tabelle zeigt, dass die Jodzahl der Cystinurieharne recht hoch ist. Dies erklärt sich leicht aus der uns später brieflich von Dr SPIEGEL gemeldeten und auch von uns gefundenen Thatsache, dass das Cystin jodabsorbierend wirkt. Nach WALKO (1) ist dies nicht der Fall.

Eine sich an obige Arbeit eng anschliessende weitere Arbeit unseres Institutes hat die von mir gemachten Angaben über Jobabspaltung aus *Jodkalium* und *Jodsäure* im Organismus für das *Jodoform* nachgeprüft. Sie ist ebenfalls bereits abgeschlossen und wird demnächst erscheinen.

(1) Vergl. die Angaben oben auf p. 374.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT BONN.

Die Wirkung des Destillats von Kaffee und von Thee auf Atmung und Herz

VON

Dr C. TH. ARCHANGELSKY

Assistent des Pharmakologischen Laboratoriums zu Tomsk.

Kaffee und Thee sind als Genussmittel — und vielfach auch benutzt als Arzneimittel in der Form ihres Alkaloids, des Coffeins — so verbreitet auf der civilisirten Erde, dass die genaue Kenntnis ihres Einflusses auf den menschlichen Körper schon allein aus diesem Grunde von grösstem Interesse ist. Ich brauche als Beleg für den gewaltigen Verbrauch nur die Zahl anzuführen, die ihn für Deutschland angibt. Im « Statistischen Jahrbuch für das Deutsche Reich », lese ich, dass im Jahre 1897 in Deutschland verzehrt wurden an Kaffee 135.890.000 Kilo, was auf den Kopf der Bevolkerung in dem genannten Jahr 2,53 Kilo betrug; und 1898 waren es 152.630.000 Kilo, oder 2,80 auf der Kopf. Aehnlich steht es mit dem Thee in anderen Ländern, besonders in Russland und England, doch sind mir die Zahlen hierüber nicht zur Hand.

Seit den Untersuchungen, die C. BINZ über die Wirkung des Kaffeedestillats auf narkotisirte Tiere 1879 veröffentlicht hat(1) und die sich mehr nebensächlich an seine anderen über das Coffein anschlossen, sind einige neue und ausführlichere hinzugekommen. Die Literatur der älteren über das Kaffeedestillat ist bei C. BINZ aufgeführt.

A. HARE arbeitete mit dem von Coffein befreiten Petrolätherextract

(1) C. BINZ : *Beiträge zur Kenntnis der Kaffeebestandteile*. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., IX, 42.

aus geröstetem Kaffee und fand, dass die bisherigen Widersprüche über dessen Wirkung auf das Herz sich dadurch erklären, dass es in kleinen Gaben die Pulsfrequenz steigert, in grossen herabsetzt, und zwar durch directe erregende oder herabsetzende Wirkung auf den Herzmuskel, dessen Parese auch das die Verlangsamung begleitenden Sinken des Blutdrucks in erster Linie verschuldet. Die Wirkungen treten auch am isolirten Froschherzen auf; das Herz steht in Diastole still. Caffeon bewirkt beim Warmblüter Schlaf, der auch nach 4 c.c. beim gesunden Menschen hervortritt. Doch ist Caffeon bei Schlaflosigkeit unsicher und bei Insomnie in Folge von Schmerzen schädlich. Nach HARE's Berechnung enthält eine Tasse Kaffee etwa 3 c.c. Caffeon (1).

E. T. REICHERT in Philadelphia fand das mittelst Petroläther aus geröstetem Kaffee dargestellte brenzliche Oel, das er gesunden Hunden in der Gabe von 1—3 c.c. auf das Kilo Körpergewicht subcutan beibrachte, wirkungslos auf den Herzschlag, den Blutdruck, die Gehirnthätigkeit, die Atmung und die Körperwärme.

Er übergoss 500 gr. gerösteten Kaffee mit Wasser und destillirte davon 200 c.c. ab. Das war eine hellgelbe, etwas trübe, bitter schmeckende und stark nach geröstetem Kaffee riechende Flüssigkeit. Einem Hunde von 6 Kilo wurde die Carotis blossgelegt und mit dem Kymographion verbunden; sodann wurden ihm innerhalb 10 Minuten durch die äussere Jugularvene 104 c.c. des Destillates in Gaben von je 10 c.c. eingespritzt. « Kein entscheidendes Ergebnis auf Blutdruck, Puls, Atmung, Körperwärme oder irgend etwas sonst wurde wahrgenommen. Ein ähnliches Destillat wurde von anderen Kaffeeproben gewonnen, aber alle waren wirkungslos, obschon sie deutlich organische Substanz enthielten. « Die einander entgegenstehenden Resultate, die andere Forscher und ich bekommen haben, führen zu dem Glauben, dass die hypothetische Substanz in dem einen Kaffee flüchtiger ist als in dem anderen. Was auch ihre Natur sein mag, sie ist sicher nicht identisch mit dem Brenzöl, das sich im gerösteten Kaffee so reichlich entwickelt » (2).

---

(1) A. HARE : *The physiological effects of the empyreumatic oil of coffee, or coffeone.* Nach dem Jahresberichte der gesamten Medicin. Berlin, 1888, I, 396. Aus den Medical News, 1888. Nr 13, S. 337.

Caffeon oder *Caffeol* nennen mehrere Autoren das beim Rösten des Kaffees entstehende brenzlich-ätherischen Oel. Ueber seine Zusamensetzung oder seine Hauptbestandteile gehen die Ansichten noch auseinander.

(2) *The empyreumatic oil of Coffee, or Caffeone.* Medical News, 1890, 3. Mai. Sonderabdrück.

W. HEERLEIN streifte in seiner im Pharmakologischen Institut zu Bonn 1892 berarbeiteten Abhandlung unsere Frage. Es handelte sich um den Einfluss des Coffeins auf den *Stoffwechsel*. Einige Autoren glaubten annehmen zu dürfen, dass es ihn herabsetze, also einen gewissen Sparwert in sich trage. HEERLEIN untersuchte das unter der Führung von BINZ und GEPPERT und kam zu dem unabweislichen Schlusse, dass der Kaffee aus der Reihe der directen wie indirecten Nährmittel zu streichen und seine Wirkung einzig und allein auf die Erregung des Nervensystems zu beziehen sei. Das wurde begründet dadurch, dass das Coffein den Sauerstoffverbrauch *nur steigert* oder in mässigen Gaben ihn gar nicht ändert, und dass das Kaffeedestillat denselben Factor entweder nicht oder ebenfalls nur im Sinne eines Ansteigens ändert. Die Versuche sind an starken Kaninchen angestellt (1).

K. B. LEHMANN und F. WILHELM veroffentlichten 18 am Menschen angestellte Versuche über denselben Gegenstand. Sie isolirten die Riechsubstanzen des gebrannten Kaffees in dreierlei Art.

1) Mittels eines Dampfstromes, den sie durch Kaffeepulver gehen liessen. 2) Sie extrahirten das Pulver mit Aether im Soxhlet'schen Apparate, destillirten den Aether ab, brachten Wasser zu dem öligen Rückstand und destillirten nun bei guter Kühlung solange, bis das übergehende Wasser nicht mehr deutlich nach Kaffee roch. Gaben sie immer nur kleine Mengen Wasser auf einmal zu dem Kaffeeextracte und engten den Rückstand beim Destilliren jedesmal stark ein, so gelang es, den Caffeongehalt von 200 gr. Kaffee recht vollständig mit 350 c.c. Wasser überzutreiben. Natürlich mussten die ersten noch etwas Aether enthaltenden Wasserportionen verworfen werden. 3) Begnügten sie sich in einer Reihe ihrer Versuche, aus einer grossen Menge Kaffeepulver eine reichlich Menge Kaffeeinfus darzustellen und dieses abzudestilliren.

Die letzt genannten Würzburger Autoren experimentirten an einigen gesunden Männern (Studenten) und prüften wesentlich die *Pulszahl* auf ihr Verhalten vor und nach der Aufnahme des Kaffeeauszuges. Das ganze Ergebnis fasste LEHMANN in die Worte zusammen (2) :

« Die flüchtigen, riechenden und schmeckenden Producte des gerösteten Kaffees war selbst in sehr grossen Dosen bei unseren Versuchen absolut

(1) W. HEERLEIN : *Dass Coffein und das Kaffeedestillat in ihrer Beziehung zum Stoffwechsel.* Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiologie. 1892, LII, 165.

(2) K. B. LEHMANN u. F. WILHELM : *Besitzt das Coffeon und die coffeinfreien Kaffeesurrogate eine kaffeeartige Wirkung?* Archiv für Hygiene, 1898, XXXII, 310.

ohne merkliche Wirkung auf das Gehirn (es fehlten Aufregung, Schläfrigkeit, auffallende Euphorie, u. dgl.) das Wärmegefühl, das Muskelgefühl des gesunden Menschen. In der Mehrzahl der Fälle fehlte irgendwelche Veränderung der Herzaction, in einigen Versuchen traten geringe Verlangsamungen oder Beschleunigungen hervor, die aber offenbar nicht auf das Caffeon zu beziehen sind. »

Das alles ist um so auffallender, als die Menge der verarbeiteten Kaffeebohnen stets eine viel grössere ist denn die zum Getränke gebräuchlichen. 130—300—500—250—440—455—500—400—500—200—200—200 das sind die Zahlen der Gramme, woraus die vorher charakterisirten Auszüge bereitet wurden. F. WILHELM sagt, S. 28 seiner Dissertation : « Zwar will ich eine geringe animirende Wirkung all diesen Kaffeedestillaten nicht ohne weiteres absprechen. Nur war sie eben sehr gering und mag wohl gar auf Kosten der Spuren von Coffein zu setzen sein, die Professor K. B. LEHMANN darin auffand. Auch dürfte man sie wohl auf Rechnung des Geruchsinnes setzen, der beim Genusse von Kaffedestillation entschieden die angenehmste Anregung erfährt. »

In Widerspruch standen diese Resultate der genannten Forscher (mit Ausnahme der von W. HEERLEIN, von dem aber wenig Gewicht auf das Destillat gelegt wurde) mit denen, die C. BINZ vor Jahren an jungen Hunden bekommen hatte, die mit Weingeist vergiftet waren und alle Erscheinungen tiefer Lähmung darboten. Ich gebe sie später in ihrem kurzen Wortlaute wieder.

Eigene Versuche.

Ich folgte gern der Aufforderung von Professor C. BINZ, durch weitere Versuche das noch immer widersprochene Thema zu klären. Hauptsächlich berücksichtigte ich dabei die *Atmung*, nebenher das HERZ, und stellte die Versuche zunächst an mir selbst an.

Ich bin 30 Jahre alt, wiege 80 Kilo, bin durchaus gesund, trinke wenig Alcoholica und rauche mässig Cigaretten.

Die Untersuchung geschah' durch eine grosse, sehr genau arbeitende Experimentirgasuhr, dieselbe, die bereits den Versuchen über Weingeistwirkung, von C. WILMANNS, J. WEISSENFELD und H. WENDELSTADT gedient hatte(1). Die Methode der Ablesung und Berechnung war die nämliche, wie bei jenen; ich brauche deshalb wohl nicht in die Einzelheiten einzugehen, sondern verweise auf das früher an jenen Stellen Mitgeteilte.

(1) In PFLÜGER's Archiv f. d. ges. Physiologie, 1897—1899. Bd. 66, 71 und 76.

Ich lag in einem gleichmässig temperirten, von allem Geräusch entfernten Zimmer auf einem bequemen Bette und hatte das Mundstück des Apparates zwischen Lippen und Zähnen. Die Nase war gut verstopft. Mehrere Vorversuche gewöhnten mich an die Art des Atmens, und erst als ich ohne die geringste Schwierigkeit meine Atmung ruhig gehen lassen konnte, begann ich die eigentlichen Versuche. Die Vorversuche sind natürlich hier nicht niedergelegt.

Gemessen wurde immer nur die Luft, die durch jede *Exspiration* aus der Lunge in die Uhr getrieben wurde, also genau gesprochen nur die *halbe* Atemgrösse.

Zwischen den einzelnen Versuche lag immer wenigstens ein ganzer Tag Pause. Das geschah, weil man weiss, dass der menschliche Organismus sich rasch besonders an die Wirkung flüchtiger Substanzen gewöhnt, wenn sie oft und nacheinander aufgenommen werden.

Der Kaffee war der teuerste, den ich in Bonn auftreiben konnte. Er hiess Mokka, woraus freilich noch nicht folgt, dass er es war. Jedenfalls roch und schmeckte er sehr aromatisch.

Gewinnung der flüchtigen Bestandteile des Kaffees.

Der fein gemahlene Kaffee wurde in einem Rundkolben mit etwa 100 c.c. destillirten Wassers übergossen und in der Weise einer 1stündigen Wasserdampfdestillation unterworfen, dass der in einem besonderen Entwickler erzeugte Dampf in den auf einem Wasserbade erhitzten Rundkolben eingeleitet wurde. Die entweichenden Dämpfe wurden am absteigenden Kühler condensirt und in einer Vorlage aufgefangen.

Die erhaltenen Destillate waren klar, von schwach gelblicher Färbung und kaffeeähnlichem Geruch. Reaction sauer. Die Destillationsrückstände zeigten nur noch einen sehr schwachen Geruch.

Die Destillate wurden keiner weiteren Behandlung, Einengung, Ausschüttelung usw. unterzogen. Einmal weil das kaum ohne Verluste geschehen wäre, und dann weil das Trinken des ganzen Destillats sich beim Menschen genau den Vorgängen des Lebens anfügte.

Untersuchung des Destillates auf Coffein.

Sie war nötig, weil das Coffein schon bei wenig über 100° sich zu verflüchtigen beginnt, wenn es trocken ist. Bei 180° sublimirt es ohne Rückstand über.

Das Destillat wurde mit Soda alkalisiert und 5mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Verdünnen des Chloroforms hinterblieb eine gelb-

braune schmierige Masse von eigentümlichem, nur entfernt an Kaffee erinnernden Geruche und schwach bitterem Geschmacke. Das Gewicht derselben betrug für 20 gr. verwendeten Kaffees in 2 Fällen je 0,010 gr.

Diese Masse wurde in 2 Fällen zur Entfernung der öligen Bestandteile mit Wasser ausgekocht, das Unlösliche abfiltrirt und das Filtrat vorsichtig zur Trockene verdampft. In einem dritten Falle wurden die öligen Bestandteile mittelst Äther weggewaschen. In den minimalen Rückständen konnte — auch bei Verwendung einer grösseren Kaffeemenge (50 gr.) — mittelst der ROCHLEDER'schen Reaction *kein* Coffein nachgewiesen werden (1). Was wir also von Wirkungen zu sehen bekamen, konnte sich nur auf die flüchtigen Brenzsubstanzen des Kaffees beziehen.

Mit 20 gr. des in den späteren Versuchen verwendeten Thees wurde dieselbe Prüfung angestellt. Das Ergebnis war dasselbe wie beim Kaffee; es ging kein Thein über oder höchstens eine unwägbare Spur.

In der ganzen Versuchreihe benutzte ich — wie bereits gesagt — nur das Gesamtdestillat, weil ich so am sichersten war, fast alles in den Magen zu bekommen, was das Destillat an aromatischen Bestandteilen besass, während beim Isoliren die Gefahr nahe liegt, dass sie sich zum guten Teil verflüchtigen oder chemisch verändern. Dieses letztere konnte ich feststellen, als ich in dem Destillate nach Thein suchte; der isolirte Rückstand roch stark nach *schlechtem* Thee, während das Material, woraus er genommen war, sich durch seinen feinen und edlen Geruch auszeichnete.

1. Versuch.

Ohne Aufnahme irgendwelcher Nahrung am Morgen.

Zeit 10.15 bis 10.25 Zählung des Atemgrösse alle 1/2 Minute. *Durchschnitt* innerhalb jedesmal 5 Minuten : 3,07 und 2,99 Liter.

10.27. Aufnahme von 120 c.c. *Brunnenwasser* ohne Zusatz von Zucker, 16,5 Grad C. warm.

10.40. Atemgrösse innerhalb 5 Minuten 2,90 Liter.

10.52. » » 5 » 2,96 »

Resultat : *Abnahme* der Atemgrösse um 4 und 2 Procent.

2. Versuch.

Ebenso nüchtern wie zuerst.

10.15 bis 10.30. Atemgrösse gezählt wie oben. Durchschnitt innerhalb jedesmal 5 Minuten 3,48 und 3,36 Liter.

(1) Bei diesen Operationen erfreute ich mich der dankenswerten Hülfe des Hrn. P. GERLINGER, chem. Assistenten des Instituts.

10.32. Aufnahme von 120 c.c. *Wasser* mit 2 gr. *Zucker*.

10.52.	Atemgrösse in 5 Minuten			2,65	Liter.
11.02.	»	»	»	2,62	»
11.07.	»	»	»	3,17	»
11.12.	»	»	»	2,95	»

Resultat : *Abnahme* der Atemgrösse um 22, 23, 7, 14 Procent.

3. Versuch.

Frühstück bestehend aus drei Tassen Kaffee mit Milch, Butterbrod und Käse um 9.30 Uhr.

11.10.	Atemgrösse wie vorher berechnet	3,85 Liter.
11.18.	» » » »	3,77 »
11.25.	Aufnahme von 120 c.c. *Wasser* mit 2 gr. *Zucker*.	
11.35.	Atemgrösse	3,60 »
11.45.	»	3,56 »
12.20.	»	3,49 »

Resultat : *Abnahme* der Atemgrösse um 5, 6, 8 Procent.

4. Versuch.

Ganz nüchtern geblieben.

10.36.	Atemgrösse in 5 Minuten durchschnittlich	2,59 Liter
11.10.	» » » »	2,12 »
11.20.	» » » »	2,83 »

Gleich nachher Aufnahme von 130 c.c. *Destillat* von 20 gr. *Kaffee* frisch gemahlen, zimmerwarm. Darin gelöst ein Stückchen Zucker von 2 gr.

Nach 15 Minuten Atemgrösse	4,25 Liter.
» 45 » »	4,90 »
» 60 » »	3,59 »

Während der ganzen Dauer des Versuches fühlte ich *Muskelunruhe*, sich in dem Bedürfnisse äussernd, fortwährend meine Lage zu verändern.

Resultat : Unter dem Einflusse des Kaffeedestillates *Zunahme* der Atemgrösse um 69, 95, 43 Procent.

5. Versuch.

Ganz nüchtern geblieben.

10.20.	Atemgrösse wie oben	3,26 Liter.
10.35.	» » »	3,00 »
10.50.	» » »	2,90 »

Gleich nachher Aufnahme von 100 c.c. *Destillat* von 20 gr. *Kaffee* mit 2 gr. Zucker.

Nach 15 Minuten Atemgrösse	3,51 »
» 35 » »	4,25 »
» 60 » »	3,50 »
» 75 » »	3,48 »

Ebenfalls Muskelunruhe, nur weniger stark, als das vorigemal.

Resultat : Unter dem Einflusse des Kaffeedestillates *Zunahme* der Atemgrösse von 15, 39, 14, 14 Procent.

6. Versuch.

Ganz nüchtern geblieben.

10.35.	Atemgrösse	3,09 Liter.
11.15.	»	3,05 »

Gleich nachher Aufnahme von 100 c.c. *Destillat* von 20 gr. *Kaffee* mit 2 gr. Zucker.

Nach 10	Minuten	Atemgrösse	3,06 Liter.
» 25	»	»	4,60 »
» 35	»	»	4,31 »
» 80	»	»	2,92 »
» 90	»	»	2,93 »

Noch etwas Muskelunruhe.

Resultat : Aenderung der Atemgrösse um — 0,3 + 49 + 40 — 5 — 4 Procent.

7. Versuch.

Frühstück bestehend aus 3 Tassen Kaffee mit Milch, Butterbrod und Käse um 9.30 Uhr.

10.45.	Atemgrösse	3,77 Liter.
10.56.	»	3,80 »
11.05.	»	3,71 »

Jetzt Aufnahme von 100 c.c. *Destillat* von 20 gr. *Kaffee*, wie immer zimmerwarm, gewöhnlich 16,5 C.

Nach 48	Minuten	4,15 Liter.
» 65	»	3,45 »
» 75	»	3,32 »

Resultat : Aenderung der Atemgrösse um + 10 + 8 — 12 Procent.

8. Versuch.

Kräftiges Frühstück wie im vorigen Versuche um 9.30 Uhr.

10.50.	Atemgrösse	3,87 Liter.
11.00.	»	3,85 »

100 c.c. *Destillat* von 20 gr. *Kaffee*.

Nach 10	Minuten	3,68 »
» 15	»	3,52 »
» 45	»	3,63 »
» 50	»	3,54 »

Resultat : Aenderung der Atemgrösse um — 5 — 9 — 6 — 8 Procent

Der Unterschied in dem Resultate der Versuche 7 und 8 ist augenfällig. Während vorher, wenn ich die ganze Zeit von Morgens an nüchtern blieb, die Atemgrösse jedesmal nach dem Kaffeedestillate eine sehr deutliche *Steigerung* zeigte, blieb sie aus, als ich gesättigt in den Versuch eintrat. Ich unternahm nun wieder den folgenden Versuch, um nochmal den Einfluss des nüchternen Zustandes meines Körpers auf den ganzen Verlauf zu prüfen.

9. Versuch.

Ohne jegliches Frühstück.

10.15.	Atemgrösse	2,97 Liter
10.25.	»	2,89 »
10.45.	»	2,93 »
11.00.	»	2,77 »

80 c.c. *Destillat* von 20 gr. *Kaffee*.

Nach 15 Minuten	4,39 Liter	Auffallend angenehme Stimmung ohne besondere Ursache. Neigung zum Lachen.
» 25 »	4,46 »	
» 45 »	3,75 »	
» 50 »	3,59 »	

Resultat : Ansteigen der Atemgrösse um 51, 54, 29, 24 Procent. Und nun eine weitere Probe, wie weit etwa vorher genossener Kaffee allein an dem Ausbleiben der Wirkung beteiligt sei.

10. Versuch.

Frühstück *ohne* Kaffee, nur Milch, Butter, Brot und Käse um 9.30 Uhr.

10.30.	Atemgrösse	3,67 Liter.
10.40.	»	3,65 »
10.50.	»	3,75 »
11.00.	»	3,57 »

Aus 40 gr. *Kaffee* werden 100 c.c. *Destillat* bereitet. Davon wird 11.10 die Hälfte getrunken.

Nach 20 Minuten	5,30 Liter.	Muskelunruhe. Neigung zum Lachen.
» 25 »	5,27 »	
» 50 »	4,00 »	
» 55 »	4,85 »	

Sodann Trinken der zweiten Hälfte des *Destillates*.

Nach 40 Minuten	4,48 Liter.	Unruhe und Lachenbedürfnis verschwunden.
» 50 »	4,67 »	

Resultat : Nach Aufnahme der ersten Hälfte des Destillats von 20 gr. gemahlenen Kaffee *teigen* der Atemgrösse um 44, 43, 9, 32 Procent. Nach Aufnahme der zweiten Hälfte (ebenfals von 20 gr. Kaffee) abermalige Steigerung von 22 und 28 Procent.

In den beiden folgenden Versuchen sollte geprüft werden, ob die Wirkung der flüchtigen Kaffeebestandtheiles sich verändere, wenn starke körperliche *Ermüdung* vorangegangen sei, wie das für den *Weingeist* besonders die schönen Versuche von H. WENDELSTADT dargethan haben.

11. Versuch.

Ich frühstückte ohne Kaffee wie vorher und machte dann einen raschen Spaziergang von 1 1/2 Stunde Dauer am Rheinufer.

10.15.	Atemgrösse	3,18 Liter.
10.25.	»	3,10 »

Sogleich *Destillat* von 20 gr. *Kaffee*, 100 c.c. Flüssigkeit getrunken.

Nach 30 Minuten		4,01 Liter.
» 35	»	3,86 »
» 60	»	3,96 »
» 65	»	3,71 »
» 70	»	3,60 »

Resultat : *Anwachsen* der Atemgrösse um 28, 23, 26, 18, 15 Procent.

12. Versuch.

Ohne Frühstück, nur ein Glas Sodawasser getrunken. Sodann ein Spaziergang von 2 1/2 Stunde auf eine nahe Anhöhe.

10.25.	Atemgrösse	3,12 Liter.
10.35.	»	3,15 »
10.50.	»	3,35 »
11.00.	»	3,05 »

80 c.c. *Destillat* von 20 gr. *Kaffee* werden sogleich getrunken.

Nach 15 Minuten		3,90 Liter.
» 20	»	4,20 »
» 50	»	3,60 »
» 55	»	3,50 »
» 65	»	3,65 »

Resultat : *Anwachsen* der Atemgrösse um 23, 33, 14, 11, 14 Procent.

Es kam mir unerwartet, dass der Ausschlag nach oben die beiden letztenmale nicht stärker war, weil ich das nach der Analogie mi H. WENDELSTADTS Erfahrungen am Weingeiste erwartet hatte, und weil ich mich ferner, besonders nach dem zweiten Spaziergange, sehr ermüdet und gleich nach der Aufnahme des Kaffeedestillates sehr erfrischt fühlte. Der Grund für das Ausbleiben einer stärkeren Wirkung ist mir nicht klar geworden.

H. DRESER hat darauf hingewiesen, dass es richtig sei, bei solchen Untersuchungen auch die Grösse des einzelnen Atemzuges zu bestimmen(1). Es leuchtet ein, dass dieselbe Atemgrösse verschiedenen Wert hat, je nachdem sie durch tiefe und weniger häufige oder durch flache und häufigere Züge zustande gekommen ist. Man wird in der Praxis die tieferen vorziehen, denn sie ventiliren die Bronchiolen am besten. Das wurde in einigen Versuchen, wie folgt, geprüft.

---

(1) In seiner ersten Abhandlung über das Heroin. PFLÜGER's Arch. f. d. Physiol. Bd. 72.

13. Versuch.

Ganz nüchtern.

Zeit.	Atemgrösse in 1/2 Min.	Atemzahl in 5 Min.	Grösse d. Einzelatmung.
9.20	3,32	76	0,43
9.25	3,19	71	0,44
9.40	3,07	75	0,41
9.45	2,98	73	0,42
9.54	Aufnahme von 100 c.c. Destillat aus 30 gr. Kaffee.		
10.10	4,68	114	0,41
10.15	4,09	105	0,39
10.45	4,01	116	0,34
11.00	3,82	112	0,34

Resultat : *Zunahme* der *Atemgrösse* um 49, 30, 28, 22 Procent.
Zunahme der *Atemfrequenz* um 54, 42, 57, 51 Procent.

14. Versuch.

Ganz nüchtern.

Zeit.	Atemgrösse in 1/2 Min.	Atemzahl in 5 Min.	Grösse d. Einzelatmung.
9.30	2,91	72	0,40
9.35	2,85	64	0,44
9.45	2,90	61	0,47
9.50	2,83	68	0,41
10.05	3,60	68	0,44
10.10	Aufnahme von 80 c.c. Destillat aus 30 gr. Kaffee.		
10.35	4,52	98	0,46
10.45	3,90	95	0,40
11.00	3,60	82	0,43
11.05	3,38	88	0,38
11.25	2,79	69	0,40

Resultat : *Zunahme* der *Atemgrösse* um 56, 35, 24, 17 Procent.
Zunahme der *Atemfrequenz* um 46, 44, 18, 33, 4 Procent.

Im Hygieinischen Institut zu Würzburg wurde die Wirkung des Kaffeedestillates nur auf die *Pulsfrequenz* geprüft, und zwar, wie wir gehört haben, mit verneinendem Erfolg. Es schien mir nötig, das ebenfalls zu prüfen. Ich sass nüchtern morgens in einem ganz ruhigen Zimmer und beobachtete.

15. Versuch.

Von 9.40 bis 10 Uhr wurde sitzend in regelmässigen Abständen mein Puls 5 mal gezählt und befunden zu : 76, 77, 77, 76, 77 Schlägen in der Minute. Es war ein heisser Tag und ich war rasch gegangen.

Von 10.05 bis 10.20 Uhr lag ich auf einem Bette und hatte eine Frequenz von 64, 63, 63, 64.

Trinken von 150 c.c. *Brunnenwasser* von 16 Grad um 10.21.

Von 10.25 bis 11.00 betrug der Puls im Liegen : 62, 60, 61, 61, 60, 61, 60, 60.

Von 11.03 bis 11.10 im Sitzen : 64, 64

Nach diesem Control-Vorversuch unternahm ich den Versuch mit Kaffeedestillat, und zwar zu fast derselben Tageszeit und nüchtern.

16. Versuch.

Im Sitzen betrug mein Puls in der Minute 62, 62, 62. Im Liegen : 63, 63, 63, 61, 62, 60, 62, 62, 60, 60, 59, 58.

Aufnahme von 80 c.c. Destillat aus 30 gr. Kaffee, zimmerwarm.

Vier Minuten später begann ich alle 5 Minuten zu zählen, bis eine Stunde vorüber war, und bekam im Liegen diese Zahlen : 59, 58, 59, 61, 60, 60, 60, 58, 59, 59, 61, 58, 60. Die beiden letzten Zahlen im Sitzen.

Gleichzeitig wurden durch einen Assistenten die Zahl der Atemzüge festgestellt. Sie betrugen vor der Aufnahme des Destillates in der halben Minute : 7, 6, 6, 6, 6, 6, 6, 6. Nach der Aufnahme : 9, 10, 10, 10, 9, 10, 9, 10, 9, 10, 9, 10, 12.

Resultat : Keine Vermehrung der Pulsfrequenz, dagegen *Zunahme* der Zahl der *Atemzüge*.

17. Versuch.

Ganz nüchtern. Dieselbe Tageszeit wie vorher. Im Liegen. Pulszahl : 64, 64, 62, 61, 61, 62, 60, 63. 62.

Aufnahme von 80 c.c. Kaffeedestillat aus 30 gr. Kaffee. Das Zählen beginnt 5 Minuten nachher und geschieht alle 5 Minuten : 60, 56, 58, 59, 58, 60, 58, 56.

Gleichzeitig *gezählte Atmung* in der halben Minute :

Vor dem Kaffeedestillat : 8, 6, 6, 6, 6, 6, 6, 6, 6.

Nach : 7, 9, 9, 9, 10, 11, 11, 10.

Resultat : Keine Vermehrung der Pulsfrequenz, dagegen *Zunahme* der Zahl der *Atemzüge*.

18. Versuch.

Er betraf die Wirkung des Kaffeedestillates auf das Herz und die Zahl der Atmungen und wurde an einer anderen Person als mir angestellt.

Eine 24jährige gesunde Frau. Sie hatte am Morgen nichts zu sich genommen. Ihre Pulsfrequenz war von 10.35 an bis 11 Uhr : 56, 52, 52, 54, 51, 52, 51, 50, 50. Nach Aufnahme von 60 c.c. Destillat aus 25 Kaffee war sie diese : 50, 52, 50, 50, 48, 48, 44, 48, 46, 48, 46, 48, 50, 48.

Vor der Aufnahme des Destillates war ihre Atemfrequenz in der halben Minute : 8, 8, 7, 7, 7, 7, 6, 6. Nach der Aufnahme war sie : 9, 9, 10, 9, 9, 9, 11, 11, 12, 11, 12, 11, 12, 11, 11.

Resultat : Keine Zunahme der Pulsfrequenz, wohl aber *Zunahme* der *Atemfrequenz*.

Bei allen Versuchen, die mit dem coffeinfreien Kaffeedestillat an der Atmung gemacht wurden und die ausnehmslos ein positives Resultat hatten, könnte man an Autosuggestion denken, deren Einfluss jene Erhöhungen der Atemthätigkeit zustande gebracht hätte. Das ist jedoch aus mehrfachen Gründen wenigstens unwahrscheinlich. Es sind :

Ich war in dieser Frage unbeteiligt und es war mir deshalb gleichgiltig, wie das Endresultat ausfallen würde. Ich las die Literatur darüber erst nach Beendigung meiner Experimente, damit keine aus früheren Versuchen gezogenen Gründe mich beeinflussten.

Die Atembewegungen sind unwilkürliche. Man kann sie zwar eine Zeitlang willkürlich ändern, allein das geht nicht, wenn man das breite Mundstück des Respirationsapparates zwischen Lippen und Zahnfleisch hat, womit die Mehrzahl der Messungen gemacht wurde. Die ganze Einrichtung zwingt die Versuchsperson selbst wider ihren Willen, dem Gange und der Tiefe des Atmens ihren natürlichen Lauf zu lassen.

Darin unterstützte mich mein fester Wille, durch keine Bewegung meines Körpers auf der bequemen Unterlage eine Veränderung des Atmens zu veranlasssen. Da, wo ich das nicht vermeiden konnte, war die *Unruhe* daran schuld, zu der ich durch das getrunkene Destillat einigemal *gezwungen* wurde. Die Erhöhung der Atemgrösse war dann die unmittelbare Folge eines durch das Getränk bewirkten Nervenreizes.

Endlich bestätigten die an *narkotisirten Hunden* angestellten Versuche das an mir selbst und einmal an einer weiblichen Versuchsperson Gefundene. Ich schicke hier voraus die kurzen Angaben, die C. Binz über unseren Gegenstand 1879 im Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. IX. 46 veröffentlich hat :

« I. — Junger Hund von 720 gr. — 22,0 gr. besten ostindischen Kaffees, mässig geröstet, werden in einem gewöhnlichen Apparat mit 150 c.c. heissem Wasser infundirt und durchgeseiht. Davon werden 50 c.c. überdestillirt. Es ist eine leicht gelbliche Flüssigkeit von sehr aromatischem Geruch und Geschmack, die sich beim Erkalten etwas trübt. 25,0 gr. davon werden gegen 14°C. warm einem Hündchen in den Magen gebracht. Das Tier zeigt äusserlich keine Veränderung, die Temperatur im Rectum bleibt sich gleich, die Zahl der Herzschläge steigt auf kurze Zeit von 110 auf 145 pro Minute.

II. — Junger Pinscher von 1790 gr. — Wird mit Alkohol vom Magen aus betäubt. 16 gr. des nämlichen Kaffee mit 100 c.c. Wasser von 97 C. übergossen. Von dem Filtrat werden 12 c.c. überdstillirt und dem Tier an zwei Stellen subcutan injicirt. Verbindung der Trachea mit einem Marey'schen Tympanum und der rotirenden Trommel. Als Resultat ergibt sich : *Sechs* Minuten etwa nach der Injection beginnt eine *Verdoppelung* des Atmens nach Qualität und Quantität. Sie steigt ziemlich rasch, ohne Uebergang, zu

dieser Höhe an und sinkt allmählich wieder auf die Abscisse der sehr niedrigen Anfangsatmung herpb.

III. — Pinscherbastard von 1840 gr., ebenfalls durch Alkohol vollständig narkotisirt. Der Blutdruck in der Cruralis beträgt 76 mm. Hg. und ändert sich nicht auf Einstechen der Injectionsnadel. 20 c.c. eines Kaffeedestillats von 85 c.c. (150 heisses Wasser auf 20 gr. gebrannten Kaffee) subcutan und 50 c.c. durch die Schlundsonde beigebracht setzen den Druck in 10 Minuten auf 68, in 15 auf 66 und in etwa 40 Min. (vom Anfang an gezählt) auf 56 mm. Hg. herab. Dabei sind die einzelnen Hubhöhen des Ventrikels etwa doppelt so stark und bleiben es bis zum Ende der Beobachtung. Die Pulsfrequenz betrug vor dem Kaffeon in der Viertelminute 39, stieg auf 42, blieb darauf eine Zeit lang und war 38 zu der Zeit, als der Blutdruck 56 Hg. war. Das Tier erholt sich im Lauf der nächsten Nacht von der schweren Alkoholnarkose. »

Hiervon passt der Versuch II. am meisten in den Sinn der von mir angestellten und soeben mitgeteilten. Trotz der tiefen Betäubung durch den Alkohol entstand eine bedeutende Hebung des Atmens, und zwar nicht sogleich nach dem Einführen des aromatischen Tranks unter die Haut, sondern erst nach einiger Zeit. Erst die Resorption ermöglichte es; das Einstechen der Nadel in den reactionslosen Körper hatte nichts damit zu thun, denn sonst hätte das Kymographion das gleich angezeigt.

Ich habe folgende drei eigene Versuche hinzugefücht :

19. Versuch.

Hund 8 Kilo schwer.

Zeit.						
8.35.	40 c.c. 40 % Alkohol in dei Magen eingeführt.					
9.05.	Keine Betäubung. Abermals 40 c.c. 40 % Alkohol gegeben.					
9.37.	Ebenfalls 40 c.c. 40 % Alkohol gegeben.					
9.57.	Schwache Narkose. Wieder 40 c.c. 40 % Alkohol eingeführt.					
10.30—10.40.	Das Tier tief narkotisirt. Tracheotomie gemacht mit den Gasuhr verbunden.					
10.48.	Atemgrösse für jede 1/2 Min. Durchschnitt in 5 Min. 1,03 Liter.					
11.05.	»	»	»	1,04 Lit.		Eine Magenssonde wird eingeführt. Tier bleibt dabei ganz ruhig. Sonde bleibt liegen.
11.15.	»	»	»	1,04	»	Keine Reflexe, keine spontane Bewegungen.
11.25.	Einspritzung von 60 c.c. Destillat von 50 gr. Kaffee.					
11.45.	Atemgrösse für jede 1/2 Min.			1,05 Lit.		
11.55.	»	»	»	1,11	»	
12.05.	»	»	»	1,16	»	
12.20.	»	»	»	1,12	»	Hund abgebunden, ist tief narkotisirt, als ob er Chloroform bekommen.
12.30.	»	»	»	1,10	»	
4.15 Nachmittag.	»	»	»	1,63	»	Das Tier liegt ruhig. Cornealreflexe kommen zurück.
4.25 »	»	»	»	1,70	»	

4.32 Nachmittag.	40 c.c. 40 % Alkohol gegeben.		
4.45	»	Atemgrösse	1,62 Liter.
5.12	»	»	1,38 »
5.17	»	Einspritzung von 50 c.c. Destillat von 100 gr. Kaffee.	
3.25	»	Atemgrösse	1,71 Liter.
5.35	»	»	1,83 »
5.45	»	»	1,90 »
5.50	»	»	2,04 »
5.58	»	Wird durch Chloroform getötet.	

Resultat : *Zunahme* der Atemgrösse nach der ersten Einspritzung der Destillates um 1, 7, 11, 8, 6 und nach der zweiten Einspritzung um 14, 22, 27, 36 Procent.

20. Versuch.

Hund 4,75 Kilo schwer.

Zeit.			
9.50.	40 c.c. 40 % Alkohol in den Magen gegeben.		
10.25.	Weitere 30 c.c. 40 % Alkohol gegeben.		
10.35.	Schwach narkotisirt; noch 40 c.c. 40 % Alkohol gegeben.		
10.48—10.55.	Tracheotomie gemacht. Tier bleibt absolut ruhig. Alle Reflexe beinahe verschwunden.		
11.20.	Atemgrösse	0,65 Liter.	Keine Reflexe, keine spontane Bewegungen.
11.25.	»	0,65 »	
11.30.	Einspritzung von 50 c.c. Destillat aus 50 gr. Kaffee.		
11.35.	Atemgrösse	0,68 Liter.	
11.45.	»	0,73 »	
11.55.	»	0,68 »	
12.05.	»	0,71 »	
12.15.	»	0,60 »	
12.25.	»	0,50 »	Ganz gelähmt. Keine Refiexe.
3.00 Nachm.	»	0,50 »	
3.15 »	25 c.c. Destillat von 25 gr. Kaffee subcutan injicirt, dabei bleibt Tier ganz ruhig.		
3.20 »	Atemgrösse	0,60 Liter.	
3.30 »	»	0,51 »	

Das Tier erholt sich nicht wieder von der Vergiftung durch den Alkohol, bleibt narkotisirt und verendet in der Nacht.

Resultat : *Zunahme* der Atemgrösse nach der ersten Einspritzung des Destillates (in den Magen) um 4, 12, 4, 9 Procent, und nach der zweiten subcutanen Injection um 20 und 2 Procent.

Im Versuche 19 und 20 hatte ich die den Tieren gleich zu Anfang beigebrachte Gabe Alkohol zu gross genommen, dort 0,8 Procent des Körpergewichts, hier 0,9 Procent. Die Folge davon war beidemal eine so starke acute Vergiftung, dass das Erregungsmittel nur wenig dagegen

aufkommen konnte. Im Versuch 20 verendete das Tier in dem Alkoholrausch nach wenigen Stunden. Gleichwohl war der Einfluss des Kaffeedestillates unverkennbar. In dem folgenden Versuche vermied ich den Fehler einigermaassen, indem ich nur 0,5 Procent des Giftes vom Körpergewichte und zugleich in einem grösseren Zwischenraume gab; damit wurde auch das Resultat besser. Es hätte bei einer geringeren Gabe des Giftes noch besser sein können, allein die Rücksicht auf die Notwendigkeit, alle willkürlichen Bewegungen bei dem Tiere auszulöschen, um ein ungestörtes Atmen zu bekommen, liess mich auch hier noch zu hoch greifen.

21. Versuch.

Hund 1 1/2 Kilo schwer.

Zeit.			
7.20.	10 c.c. 40 % Alkohol in den Magen eingeführt.		
9.35.	Ebenfalls 10 c.c. 40 % Alkohol gegeben.		
10.20—10.45.	Gute Narkose. Das Tier liegt ganz ruhig. Cornealreflexe schwach.		
10.45—10.50.	Tracheotomie gemacht.		
10.55.	Atemgrösse	0,19 Liter.	
11.05.	»	0,20 »	
11.15.	»	0,21 »	Eine Magensonde wird eingeführt und bleibt während der ganzen Versuchsdauer liegen. Das Tier liegt regungslos.
11.30.	»	0,20 »	
11.45.	»	0,20 »	
11.51.	Einspritzung von 40 c.c. Destillat von 25 gr. Kaffee in den Magen.		
11.57.	Atemgrösse	0,29 Liter.	Allgemeine Muskelunruhe.
12.05.	»	0,23 »	
12.15.	»	0,21 »	
12.20.	»	0,20 »	Einspritzung von 40 c.c. Brunnenwasser.
12.25.	»	0,20 »	
12.30.	»	0,20 »	
12.35.	»	0,20 »	Der Magen wird durch Aussaugen mittels einer Spritze entleert.
12.40.	»	0,20 »	
12.45.	Einspritzung von 36 c.c. Destillat von 25 gr. Kaffee in den leeren Magen.		
12.50.	Atemgrösse	0,29 Liter.	Muskelunruhe.
12.55.	»	0,28 »	
1.05.	»	0,25 »	
1.10.	»	0,22 »	
1.12.	Das Tier wird durch Chloroform getötet.		

Resultat : *Zunahme* der Atemgrösse nach der ersten Einspritzung um 45, 15, 5 und nach der zweiten Einspritzung um 45, 40, 25, 10 Procent.

K. B. LEHMAN vermutet, dass in den früheren Versuchen von C. BINZ das Einführer der Schlundsonde einen Teil der beobachteten Symptome,

d. i. die Steigerung der Atmung- und Herzthätigkeit, erkläre. Dagegen ist zu bemerken :

1) Gerade in dem besten jener drei Versuche wurde das Destillat nicht durch den Magen sondern durch die Haut des gänzlich reactionslosen Tieres beigebracht.

2) In meinen Versuchen lag die Magensonde andauernd in dem Tiere und die Beibringung des Destillates fand statt durch Eingiessen in sie ohne die geringste Reizung des Tieres.

Auch die Anfüllung des Magens mit Flüssigkeit kann an dem Erfolge nicht beteiligt gewesen sein, denn als ich in den 11 Uhr 51 mit 40 c.c. Destillat verschenen Magen um 12 Uhr 20 noch weitere 40 c.c. *Brunnenwasser* nachschickte, änderte sich das Atmen in *keiner* Weise. Auch das Entleeren des Magens um 12 Uhr 35 änderte nichts, während dann das Einbringen des Destillats um 12 Uhr 45 in fünf Minuten ein deutliches Ansteigen der Atemgrösse ergab.

Ermutigt durch meine positiven Ergebnisse dehnte ich meine Versuche weiter aus auf das *Destillat* vom *Thee*. Ich bediente mich dazu eines chinesischen Thees, den ich aus Russland mitgebracht hatte. Es war Karawanen- oder Kjachtathee. Sein Destillat roch und schmeckte sehr angenehm, war farblos und, kalt geworden, etwas trübe. Es reagirte eine Spur sauer.

20 gr. dieses Thees wurden eigens infundirt und abdestillirt, um nach der vorher angegebenen Methode auf etwa übergegangenes Alkaloïd untersucht zu werden. Auch hier war das Ergebnis dasselbe wie früher beim Kaffeedestillat.

Da die Riechstoffe des Thees mir flüchtiger zu sein schienen als die des Kaffees, so wurde das Destillat jenes besonders sorgfältig aufgefangen. Die Vorlage lag ganz in Eis und ihre Abzugsöffung war ein Capillarrohr.

22. Versuch.

Ganz nüchtern geblieben.

Zeit.	Atemgrösse fur jede 1/2 Minute.	Atemfrequenz für 5 Minuten.	Atemgrösse für einzelne Atmung.
9.55	2,90	59	0,49
10.10	3,05	67	0,45
10.20	2,70	59	0,46
10.35	2,65	61	0,43
10.45	Aufnahme von 180 c.c. Destillat von 12 gr. *Thee* mit 2 gr. Zuker, von Zimmerwärme.		
10.57	2,95	87	0,34
11.05	3,10	98	0,31
11.15	3,80	99	0,38

Zeit.	Atemgrösse für jede 1/2 Minute.	Atemfrequenz für 5 Minuten.	Atemgrösse für einzelne Atmung.
11.25	4,00	107	0,37
11.45	3,20	74	0,43
11.55	3,05	71	0,43

Resultat : *Zunahme* der Atemgrösse um 5, 10, 35, 42, 13, 8 Procent und Zunahme der Atemfrequenz um 43, 60, 62, 75, 21, 16 Procent.

23. Versuch.

Ganz nüchtern geblieben.

Zeit.	Atemgrösse für jede 1/2 Minute.	Atemfrequenz für 5 Minuten.	Atemgrösse für einzelne Atmung.
10.02	2,85	61	0,47
10.12	2,55	57	0,45
10.30	2,80	63	0,44
10.40	2,95	64	0,46
10.52	Aufnahme von 100 c.c. Destillat von 15 gr. *Thee*, von Zimmerwärme.		
11.05	3,40	88	0,39
11.12	3,60	103	0,35
11.27	3,50	101	0,35
11.33	3,15	100	0,31
11.50	2,95	82	0,36
12.00	2,90	81	0,36

Resultat : *Zunahme* der Atemgrösse um 22, 29, 25, 13, 6, 4 Procent und Ansteigen der Atemfrequenz um 44, 69, 66, 64, 34, 33 Procent.

Auf die Bereitung dieses Destillats war weniger Sorgfalt verwendet worden. Es roch nicht stark nach Thee, hatte also geringeren Gehalt. Wie das gekommen, weiss ich nicht. Dennoch sehen wir die steigernde Wirkung auf Grösse und Frequenz der Atmung.

24. Versuch.

Ganz nüchtern geblieben.

Zeit.	Atemgrösse für jede 1/2 Minute.	Atemfrequenz für 5 Minuten.	Atemgrösse für einzelne Atmung.
10.05	2,95	59	0,50
10,15	3,00	63	0,48
10.35	2,65	56	0,48
10.45	2,55	55	0,46
10.58	Aufnahme von 140 c.c. Zimmerwärme Destillat von 20 gr. Thee.		
11.10	3,90	101	0,38
11.15	4,10	107	0,38
10.30	3,70	101	0,36
10.40	3,55	96	0,37
11.55	2,80	71	0,40
12.00	2,70	70	0,39

Resultat: Aenderung der Atemgrösse um + 40 + 47 + 33 + 28 + 1 — 3 Procent und *Zunahme* der Atemfrequenz um 74, 84, 74, 65, 22, 21 Procent.

25. Versuch.

Ganz nüchtern geblieben.

Zeit.	Atemgrösse für jede 1/2 Minute.	Atemfrequenz für 5 Minuten.	Atemgrösse für einzelne Atmung.
10.02	3,55	71	0,50
10.12	3,30	67	0,49
10.30	2,95	61	0,48
10.40	3,00	61	0,49
10.50	Aufnahme von 130 c.c. zimmerwarmem Destillat von 10 gr. *Thee.*		
11.05	4,85	102	0,47
11.15	4,70	94	0,50
11.35	3,30	92	0,35
11.45	3,30	95	0,34
11.55	3,15	71	0,43
12.05	2,90	68	0,43

Resultat : Unter dem Einflusse des Theedestillates Aenderung der Atemgrösse um 51, 47, 3, 3 — 2 — 9 Procent und *Zunahme* der Atemfrequenz um 57, 45, 42, 46, 9, 5 Procent.

26. Versuch.

Ganz nüchtern geblieben.

Zeit.	Atemgrösse für jede 1/2 Minute.	Atemfrequenz für 5 Minuten.	Atemgrösse für einzelne Atmung.
10.05	2,80	64	0,43
10.15	2,75	60	0,45
10.20	2,80	57	0,49
10.30	2,65	56	0,41
10.47	Aufnahme von 120 c.c. zimmerwarmem Destillat von 20 gr. *Thee.*		
10.57	4,00	92	0,43
11.15	3,40	91	0,38
11.25	3,40	82	0,41
11.40	2,95	76	0,39

Resultat : *Zunahme* der Atemgrösse um 45, 24, 24, 7 Procent und Zunahme der Atemfrequenz um 56, 54, 39, 30 Procent.

Ein Punct muss besonders hervorgehoben werden, der für die Beurteilung meiner Versuche von wesentlicher Bedeutung ist, nämlich der, dass die an mir betreffs der Steigerung der *Atemgrösse* gewonnenen Resultate stets zu einer *Tageszeit* gewonnen wurden, wo der normale Gang dieser Grösse etwas *abwärts* geht. Das wissen wir durch die alten Versuche von K. VIERORDT und von E. BERG und durch die neuen von H. WENDELSTADT (1), und das ergibt sich auch aus meinen eigenen Controlversuchen 1 bis 3.

Auf diesen Factor dürfte es auch zurückzuführen sein, dass in den

(1) Vgl. die Einzelheiten bei H. WENDELSTADT in PFLÜGER's Arch. f. d. ges. Physiol. 1899, LXXVI, 223.

Versuchen, worin ich morgens wie gewohnt gefrühstückt hatte, unter Aufnahme von Kaffee, eine kleine Abnahme der Atemgrösse nach dem Trinken des Kaffeedestillates zu verzeichnen war. Versuche 7 und 8. Die Atemgrösse befand sich durch die Aufnahme der kräftigen Nahrung und des erregenden Getränkes auf ihrer übernormalen Höhe und erfuhr die Steigerung nicht, die ihr im nüchternen Zustande des Körpers durch die flüchtigen Nervenreizsubstanzen des Destillates regelmässig zuteil wurden.

Die den Zuwachs der Atemgrösse bei mir angebenden Zahlen müssen also sämtlich etwas höher gedacht werden.

Ueberblicken wir die Gesamtresultate der vorstehend mitgeteilten Versuche, so ergibt sich dieses :

1) *Die coffeinfreien Destillate des gerösteten Kaffees und des Thees haben eine deutlich steigernde Wirkung auf die Grösse der Atmung beim Menschen.*

2) *Diese Wirkung wird besonders dann sichtbar, wenn der Mensch mehrere Stunden vorher ohne Nahrung geblieben ist.*

3) *Sie ist nicht von langer Dauer.*

4) *Sie ist die Folge einer Zunahme der Atemzahl (Frequenz) in der Zeiteinheit, nicht einer Vertiefung der Atemzüge.*

5) *Am Menschen wie am Tier zeigten sich auch einige andere Erscheinungen leichter und flüchtiger Erregung durch das Destillat : Muskelunruhe und psychische Lebhaftigkeit.*

6) *Auch an Tieren, die durch grosse Gaben Alkohol volkommen gelähmt waren, kam die Aufbesserung des Atmens zustande.*

7) *Die Pulsfrequenz des gesunden Menschen wurde durch das Kaffeedestillat nicht verändert.*

Wir werden also sagen müssen, dass die erregenden Eigenschaften des Kaffees und des Thees vom Coffein *und* von den flüchtigen Aromen abhängen, am meisten allerdings, wenn man die Ergebnisse aller alten und neuen Versuche mit einander vergleicht, vom Coffein.

Damit sind die Untersuchungen über unseren Gegenstand nicht erschöpft. Es scheinen mir unter anderen noch erledigt werden zu müssen : Die Wirkung beider Destillate auf den Blutdruck von gesunden Tieren und von solchen, deren Herzkraft künstlich geschwächt ist; auf ermüdete willkürliche Muskeln; auf die Geschwindigkeit und Sicherheit psychischer Vorgänge.

Zum Schlusse sage ich Herrn Geheimrath Prof. Dr C. BINZ fur die Förderung und Unterstützung meiner Arbeit meinen tiefempfundenen Dank.

LABORATOIRE DE MATIÈRE MÉDICALE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE TURIN
DIRIGÉ PAR LE PROF. P. GIACOSA.

Sur l'état de combinaison des sels dans le sérum du sang

PAR

Dr EDMOND BUFFA

Assistant de la clinique dermo-syphilopathique, ancien élève du laboratoire de matière médicale.

J'ai communiqué le 6 avril à l'Académie de médecine de Turin les résultats de quelques observations sur les albumines du sang; mes conclusions ont été présentées brièvement sous forme de note préliminaire.

Sans avoir encore atteint le but que je m'étais proposé, je reprends dans les quelques lignes qui suivent l'étude de cette même question, en exposant d'une façon plus complète la méthode que j'ai suivie dans mes diverses recherches.

Parmi mes résultats j'ai choisi ceux qui ont pu être étudiés d'une façon assez complète et qui ont une certaine valeur.

Les lacunes que je me vois forcé de laisser dans mon étude, m'obligent à la diviser en chapitres indépendants.

J'espère pouvoir avant peu vérifier les résultats encore incertains et combler les vides.

Voulant remplacer dans certaines expériences le sérum que j'employais par une solution de chlorure de sodium, j'ai préparé une solution telle que l'abaissement de son point de congélation soit égal à celui du sérum.

J'employais, soit la solution, soit le sérum, sous forme de mélange avec une solution physiologique, préparée en grande quantité et conservée de façon à éviter l'évaporation. De plus, j'employais alternativement dans mes recherches, le sérum et la solution de chlorure. Pourtant à des mélanges identiques de solution physiologique et de sérum, de solution

physiologique et solution de chlorure de sodium ne correspondait plus un même abaissement du point de congélation. Le mélange dans lequel j'employais le sérum me donnait toujours un abaissement du point de congélation de beaucoup supérieur à l'autre mélange.

Pour obtenir un résultat final identique dans les deux cas, j'ai été obligé d'augmenter le taux de la solution de chlorure de sodium, de façon à obtenir un point cryoscopique supérieur à celui du sérum comme on peut voir dans ce qui suit :

Solution physiologique	$\Delta = -0°460$.
Sérum	$\Delta = -0°608$.
Solution préparée (0,823 %)	$\Delta = -0°620$.
10 c.c. solut. physiol. + 1 c.c. sol. sérum.	$\Delta = -0°480$.
10 c.c. solut. physiol. + 1 c.c. sol. 0,823 %	$\Delta = -0°480$.

Le fait contraire aurait été facile à expliquer en attribuant la cause à la coagulation des matières protéïques du sérum, tandis qu'il est moins aisé d'expliquer une augmentation d'abaissement du point de congélation, augmentation donc de molécules dans la solution par le fait du mélange de la solution physiologique et du sérum. Il m'est impossible de penser à un dédoublement de la molécule protéïque, non que la chose soit impossible, mais à cause des résultats obtenus.

En effet, une solution d'albumine pure et en général de matière protéïque quelconque ne contenant pas de sels minéraux, est presque sans action sur le point de congélation du solvant. J'ai pu vérifier ce fait dans le cours des recherches que j'ai faites sur l'hémoglobine. Une solution d'hémoglobine de sang de bœuf en paillettes, au titre de 0,70 %, m'a donné un abaissement insignifiant pour le point de congélation de l'eau dans laquelle elle avait été dissoute : une solution d'hémoglobine à un titre élevé (0,70 %) ne m'a donné pour Δ qu'une valeur égale à $-0°040$. Je m'étais assuré par l'analyse que l'hémoglobine ne contenait qu'une quantité minime de sels minéraux.

J'écarte l'hypothèse que l'augmentation des molécules soit due à des dédoublements des molécules d'albumine.

Il est naturel d'attribuer l'augmentation de l'abaissement du point de congélation aux sels minéraux que contient le sérum, admettant que ces derniers sont combinés aux albumines dans le sérum naturel, et sont mis en liberté, du moins en partie, par le fait de la solution de l'albumine dans la solution physiologique.

Quand on étudie le sérum, il arrive souvent qu'on ne puisse disposer

que d'une très petite quantité du sérum donné. C'est un grave inconvénient pour les recherches cryoscopiques qui exigent toujours au moins 10 c.c. Si pour augmenter le volume, je mélangeais le sérum avec de l'eau, j'obtenais un précipité et je pouvais peu après recueillir sur le fond de mes récipients une assez grande quantité d'une matière floconneuse et blanche que l'analyse m'a permis de déterminer. Ce sont des globulines. La formation de ce précipité pouvait-elle altérer mes résultats au point de vue cryoscopique?

En second lieu, étant donnée la nature du sérum, et le fait précédent prouve combien en sont délicates les manipulations, m'était-il permis d'admettre qu'il existât un rapport constant entre le nombre exprimant l'abaissement du point de congélation d'un sérum et celui exprimant l'abaissement d'un mélange déterminé d'eau et de sérum?

Les résultats que je donne à propos de ces deux questions m'ont été fournis par une longue série d'observations faites sur le sérum de différents animaux (homme, cheval, âne, bœuf, chien, etc.) et ces résultats ont été constants. J'ai toujours opéré de la façon suivante :

Je prépare avec les soins les plus scrupuleux trois solutions.

a) La première d'eau et de sérum au dixième (j'ai un précipité).

b) La seconde identique à la première, et que je traite par une petite quantité bien déterminée d'ammoniaque (le précipité se redissout instantanément);

c) La dernière composée de quantités d'eau et d'ammoniaque égales à celles employées pour la seconde solution.

Mes solutions sont maintenues à une même température, les ballons qui les contiennent sont hermétiquement bouchés afin d'éviter toute évaporation.

Je détermine le point cryoscopique de mes trois solutions et du sérum employé, point qui est constamment exprimé pour la solution (*a*) d'eau et de sérum, par un nombre égal au 1/10 de la valeur de celui du sérum. Quant à la solution (*b*), traitée par l'ammoniaque, son point cryoscopique est constamment et exactement égal à la somme des points cryoscopiques de la solution (*a*), plus celui de la solution d'eau et d'ammoniaque (*c*).

Je puis donc en conclure :

1° Que la précipitation d'une quantité même abondante de globulines n'a aucune influence sur la valeur du point cryoscopique du sérum du sang, ou du moins l'altère d'une quantité qui est égale ou inférieure à l'erreur instrumentale de la méthode.

2° Que le nombre qui exprime le point cryoscopique d'un mélange de sérum et d'eau, est égal à la valeur de celui du sérum employé, multiplié par le rapport suivant lequel a été fait le mélange.

On possède de nombreuses analyses quantitatives du sérum du sang, donc on connait exactement leur valeur en chlorures, mais on trouverait difficilement dans les nombreux auteurs qui se sont occupés de la composition du sang, quelque chose de précis sur leur état dans le sérum naturel : sont-ils libres ? Sont-ils combinés ?

Plusieurs faits observés dans le courant de mes expériences m'ont permis de croire a priori qu'ils étaient, au moins en grande partie, combinés aux albumines. Dans les lignes qui suivent, je vais rapporter les expériences sur ce sujet; bien qu'incomplètes, les résultats obtenus m'ont paru absolument probants.

D'ailleurs de toutes les nombreuses expériences faites je n'ai considéré comme bonnes que celles dont les moindres détails ont été complètement étudiés et scrupuleusement vérifiés. J'espère dès que la saison plus propice me permettra de reprendre mes travaux de pouvoir vérifier tous mes autres résultats et de publier l'ensemble de mes observations.

Si on traite un volume de sérum par son volume de solution saturée de sulfate d'ammonium, on obtient une abondante précipitation des albumines du sérum, le précipité pourtant ne représente pas la totalité des albumines du sérum. Analysant le liquide obtenu après la séparation des albumines précipitées, on voit qu'il contient encore des albumines et du sulfate d'ammonium, je note ce fait qui me sera utile plus loin.

Je recueille les albumines, je les filtre jusqu'à ce qu'elles soient presque complètement sèches. Je les dissous dans un volume d'eau égal au volume primitif du sérum dont je les ai extraites.

Les propriétés principales de cette solution sont les suivantes :

L'abaissement du point de congélation se rapproche beaucoup de celui du sérum. L'analyse révèle des traces de chlorure et des sulfates en abondance.

Voici la marche que j'ai suivie dans mes recherches.

Je traite 50 c.c. de sérum de sang de bœuf par 50 c.c. de solution saturée de $(NH_4)_2SO_4$. J'essore à la pompe jusqu'à élimination complète d'humidité. Une analyse rapide du liquide recueilli sous le filtre me permet de vérifier que toutes les albumines ne sont pas précipitées, elles sont même assez abondantes. Pendant la filtration une quantité importante du liquide est toujours entrainée sous forme d'écume, ce qui m'a empêché

de reprécipiter les albumines et de déterminer la quantité précise, qui n'est pas précipitée.

Il ne m'a pas été possible de remédier à cet inconvénient. Je dois donc tenir compte dans mes résultats de ce fait. Il m'aurait été facile d'augmenter le volume de sulfate d'ammoniaque et de précipiter complètement mes albumines, mais le temps m'a manqué et la saison contribuant à augmenter les difficultés de manipulation du sérum, j'ai cru m'en tenir pour le moment aux résultats obtenus.

Je recueille avec soin les albumines précipitées et filtrées au moyen d'une spatule de platine et aussi légèrement que possible pour ne pas recueillir le sel qui pourrait être adhérent au filtre. Je les dissous dans un volume d'eau égal au volume de sérum employé.

Je détermine l'abaissement du point de congélation du sérum et de ma solution d'albumine :

Sérum	$\Delta_1 =$	— 0°560
Solution d'albumine. .	$\Delta_2 =$	— 0°480
	différ.	— 0°080

La solution d'albumine donne pour Δ_2 une valeur inférieure à celle donnée par le sérum

$$\Delta_1 - \Delta_2 = -0°080.$$

Si nous discutons ce résultat nous voyons immédiatement que cette différence est telle que nous devions nous y attendre, une partie des albumines n'ayant pas été précipitée.

Au moyen d'une analyse qualitative, je m'assure que ma solution d'albumine contient des sulfates et une trace de chlorure.

Je détermine quantitativement mes sulfates au moyen du chlorure de barium.

La solution saturée de sulfate d'ammonium que j'ai employée pour la précipitation contient

0,04 gr. de sel par c.c.

Ma solution d'albumine en contient

0,032 gr. par c.c.

La recherche quantitative des chlorures me donne pour le liquide recueilli sous le filtre.

0,0047 gr. par c.c.

pour la solution d'albumine le résultat est *négatif*. Le réactif employé est le nitrate d'argent.

Ma solution d'albumine me donne donc un abaissement du point de congélation

$$\Delta = -0°480$$

elle contient

0,032 gr. de sulf. d'ammon. par c.c.

Si nous analysons chacun de ces résultats nous voyons que la différence des points cryoscopiques du sérum et de la solution d'albumine est de 0°08.

J'attribue cette différence à la quantité d'albumine qui n'a pas été précipitée. Quand je dis que j'attribue cette différence à l'albumine non précipitée, je ne veux pas dire que c'est la petite quantité d'albumine non précipitée qui peut la causer par elle-même, mais que l'albumine ne précipitant pas, il manque à la solution, et l'albumine, et son équivalent de sulfate d'ammonium qui n'a pas été fixé. Ce résultat incomplet à première vue vient donc vérifier l'hypothèse de la combinaison du sulfate d'ammonium avec l'albumine dans la coagulation de cette dernière.

J'ai dit plus haut que je ne pouvais attribuer la différence des points cryoscopiques à la petite quantité d'albumine qui n'avait pas été précipitée. En cela je m'appuie sur les expériences de nombreux auteurs, et sur les miennes; je puis même citer une série d'expériences que j'ai faites sur l'hémoglobine du sang de bœuf, dans lesquelles expériences j'employais une solution au 0,70 % d'hémoglobine et qui ne contenait pas de chlorures, et cette solution, qui certainement contenait une quantité infiniment plus élevée d'albumine que n'en contenait le liquide recueilli sous le filtre, m'a à peine donné un abaissement du point de congélation égal à 0°04.

Si maintenant nous passons aux résultats de l'analyse, soit du liquide recueilli sous le filtre, soit de la solution faite avec les albumines précipitées, nous trouvons que le premier contient 0,0047 gr. de NaCl par c.c.

Mais si nous observons que le volume de sérum a été traité par un volume égal de sulfate d'ammonium, qu'il a donc été doublé, nous aurons

$$0,0047 \times 2 = 0,0094 \text{ par c.c.,}$$

ce qui nous donne un chiffre très voisin des chlorures normaux du sérum, chiffre qui prouve encore que tous ou presque tous les chlorures manquent dans la solution faite avec les albumines.

Dans ma solution faite avec les albumines précipitées et filtrées, *les chlorures sont remplacés par le sulfate d'ammonium et pourtant le point cryoscopique n'a pas varié.*

Il y a de nombreuses et très intéressantes observations à faire, sur les rapports des poids moléculaires des chlorures et des sulfates. N'ayant pu

compléter mes recherches sur ce point, je me contente pour le moment de poser les conclusions suivantes :

Les chlorures du sérum du sang ne sont pas libres, mais combinés aux albumines.

Quand on précipite les albumines du sérum du sang par une solution saturée de sulfate d'ammonium, les chlorures sont mis en liberté et remplacés dans la molécule d'albumine par les sulfates, formant un produit insoluble dans le sérum.

Turin, juin 1900.

Laboratorio di Farmacologia e Chimica Fisiologica della R. Universita di Torino (diretto dal Prof. Piero Giacosa).

Tossicità del siero di sangue e del succo muscolare di tinca.

Ricerche sperimentali

DI

Francesco CIGNETTI, Laureando in medicina.

Il Signor Edmondo Buffa studiava nell'anno 1898—99 in questo laboratorio di Materia Medica l'azione tossica del siero di sangue di lampreda, ed ora volendo compire un ciclo di osservazioni sui sieri di diversi pesci comuni nei nostri paesi mi veniva consigliato dal Professore Giacosa lo studio del siero di sangue di tinca.

I pesci venivano comperati nel mercato di Torino, avendo cura di scegliere i soli animali vivi ed in buone condizioni. Portati in laboratorio erano tenuti in osservazione in appositi acquari almeno per un giorno, per essere sicuri di avere a fare con animali in condizioni normali. Per l'estrazione del siero mi valevo piuttosto di poche grosse tinche piu che di molte e piccole; a parità di peso si otteneva maggior quantità di siero dalle grosse che dalle piccole; veniva con ciò ridotto il numero delle manipolazioni, e si era quindi molto più sicuri di avere un siero perfettamente asettico.

Per estrarre il sangue dalle tinche usai tutte le necessarie cautele di asepsi; ferri, vetri in cui si raccoglieva il sangue venivano sterilizzati.

I pesci tolti dall'acquario venivano anzitutto lavati per bene in una soluzione fisiologica sterilizzata e asciugati in panni pure sterilizzati.

Con un taglio sulla superficie ventrale del pesce, appena oltrepassata

l'apertura bronchiale, ed in vicinanza delle pinne pettorali si cadeva nel cuore o nell'aorta.

Il sangue raccolto non coagulava, perciò o si centrifugava o si lasciava a sè per 24 ore nei vetri sterilizzati ad una temperatura bassa, come quella delle notti invernali e nei mesi di febbraio e marzo nel ghiaccio.

In questa maniera si aveva un siero limpido, rossigno, di reazione acida, non fluorescente. Ottenuto nel modo sopra descritto il siero di sangue di tinca, ho prima di ogni altra cosa cercato se questo siero fosse tossico per gli animali superiori, ed in che grado.

Le notizie che noi abbiano sulla tossicità del sangue delle anguille, delle murene, delle lamprede, ci dimostrano che i cani sono gli animali più sensibili a queste tossialbumine. Ho cominciato quindi subito a studiare l'azione sui cani di questo siero, iniettato per via sottocutanea e per via venosa.

Esperienza I.

16 Nov. 1899.

Cane bastardo mantello nero peso	4250 gr.
Emometria	105—110.
Globuli rossi	7840000.
Temperatura rettale	38°2.

Si lega il cane sul tavolo di operazione, si rade il pelo nella regione del collo e si desinfetta per bene la parte.

Si isola la vena giugulare sinistra.

12,28. Si comincia ad iniettare con grossa siringa e lentamente 4 c.c. di plasma mescolato a 3 c.c. di soluzione fisiologica sterilizzata.

12,38. È finita l'iniezione, l'animale è profondamente depresso — polso filiforme — la morte pare imminente.

12,40 a poco a poco le condizioni dell'animale vanno facendosi migliori, contemporaneamente migliora lo stato del polso.

Temperatura rettale 36°7.

Mentre si fa la medicazioni ed il bendaggio, l'animale non può reggersi in piedi; ma riacquista rapidamente le forze. Messo a terra dopo qualche barcollamento riesce a camminare, ma con andatura un po'atassica.

Ha molti tentativi di defecazione.

12,50. L'animale ha emesso feci normali — è molto stanco — diminuita la sua sensibilità.

14. fino a questo momento l'animale è sempre rimasto coricato, immobile, depresso. Eccitato cammina con evidente atassia del treno posteriore.

Ha dei fremiti muscolari.

18,30. Animale molto accasciato.

17 Nov. 1899, ore 10. Sempre identico stato — respiro affannoso — temperatura 39°5.

18 Nov. 1899, ore 9,40. Il cane, chiuso in gabbia speciale, è molto abbattuto.

È notevole il fatto che dal giorno in cui venne praticata l'iniezione il cane non ha più emesso orine.

Ore 10,30. Temperatura 39°
Emometria 95.
Globuli rossi 7001200.

Mentre si prendono i saggi di sangue il cane orina e se ne raccolgono 107 c.c., si sottogongono ad esame.

Colore giallo oscuro, piccole traccie di albumina, niente zucchero, nè pigmenti biliari.

Densità 1035, reazione acida.

18 Nov. Il cane ha sempre aspetto stanco, sonnolento, mangia poco. Polso discreto con aritmia ritmica ben evidente.

Temperatura 39°5.
Pulsazioni 102.

19 Nov. 1899, ore 9. Il cane ha mangiato e si è rimesso dal suo torpore.

20 Nov. 1899, ore 10. Si raccolgono le orine di 2 giorni: 360 c.c. D. 1020; le orine riducono il liquore cupropotassico, non si ha albumina nè pigmenti biliari.

Ore 18. Temperatura 38°9.
Emometria 71.
Globuli rossi 6040000.

Nell'esame cel sangue si nota una spiccata poichilocitosi.

Le condizioni del cane sono un po' migliorate, ma ha sempre l'aspetto di un animale ammalato.

Bruscamente ha cambiato di carattere, divenne da animale tranquillo ed avvicinabile, ringhioso e tenta mordere.

21 Nov., ore 10. Stesse condizioni.

Emometria 65.
Globuli rossi 5520000.

Notevole poichilocitosi. Si fanno preparati di sangue col solito fissatore etere ed alcool a parti uguali, ed esaminati si scorgono globuli con nucleo molto spiccato od in cariocinesi.

Orine 122 c.c. Densità 1020, riduzione del liquido cupropotassico, niente albumina.

22 Nov. ore 10.

Emometria 63.
Globuli rossi 5321600.

Volendomi accertare della riduzione della soluzione di solfato di rame, osservata nei precedenti esami delle orine, se fosse dovuta a glucosio o ad altre sostanze capaci di ridurre questo reattivo, ho trattato le orine con acetato basico di piombo, quindi eliminato il piombo con carbonato sodico e concentrato il filtrato a bagno-maria, sottoposi quest'ultimo al solito esame.

Il risultato fu positivo. Così pure col polaristrobometro si ha la deviazione a sinistra.

23 Nov. Il cane mangia e sta bene; orine 230 c.c. D. 1018. Non si trova albumina, ma si ha netta reazione del glucosio.

25 Nov. Ebbe in questo giorno vomiti mucosi.

Il cane però è affatto normale, mangia e cammina bene, e non presentando d'ora in poi sintomi di qualche importanza mi limito a riferire quello che riguarda le orine e lo stato del sangue. Orine 120 c.c. D. 1018, normali.

Emometria	55.
Globuli	5141600.
Temperatura	37°8.

27 Nov.

Emometria	60.
Globuli	5300000.
Temperatura	38°5.

Orine, traccia d'albumina.

28 Nov. Orine 230 c.c. D. 1020, molta albumina.

29 Nov. Orine 140 c.c. D. 1025, poca albumina.

30 Nov. Orine 270 c.c. D. 1020, poca albumina.

1 Dicembre. Orine 210 c.c. D. 1025, normali.

4 Dic. Orine 400 c.c. D. 1018, normali.

Emometria	70.
Globuli	5560000.

8 Dic. Orine 230 c.c. D. 1022, normali.

9 Dic. Orine 220 c.c. D. 1024, normali.

10 Dic. Orine 250 c.c. D. 1025, normali.

14 Dic. Orine 30 c.c., normali.

Si tiene ancora alcuni giorni in osservazione ma non si riscontra più nè zucchero nè albumina nelle orine, viene perciò ucciso e si fa l'autopsia il cui reperto non dà nulla di anormale.

Riassumendo i risultati di questa prima esperienza si vede che lo siero di sangue di tinca iniettato direttamente nelle vene del cane alla dose di circa 1 c.c. per Kgr. di animale è tossico, ma non in grado tale a dare la morte. Si hanno immediatamente fenomeni gravi da parte del cuore rilevabili allo stato del polso che diviene debole, filiforme, tanto da essere appena percettibile sulla femorale.

Anche sul sistema nervoso lo siero fa sentire la sua azione, che si manifesta essenzialmente con disturbi nell'andatura (atassia) e con uno stato di depressione grave che dura parecchi giorni. La temperatura si abbassa notevolmente nelle prime ore dopo l'iniezione. Per due giorni l'animale non emette orine, poi compare albuminuria e glicosuria, che scompaiono contemporaneamente dopo quattro giorni.

Si ha una notevole alterazione nella crasi sanguigna. Il sangue che prima dell'iniezione segnava 105 all'emometro del Fleisch, discende fino a 55 dopo 9 giorni, i globuli rossi nello stesso periodo di tempo discendono da 7,840,000 a 5,142,600.

In seguito ai risultati di questa prima esperienza ho aumentato gradatamente la quantità di siero iniettata allo scopo di avere un'avvelenamento mortale acuto.

Esperienza II.

Cane bastardo, mantello avana chiaro, peso 4500 gr.

Emometria	105.
Globuli rossi	6300000.
Temperatura	37°9.

Orine normali.

25 Nov. Ore 9,48. Legato l'animale al tavolo d'operazione e scoperta la giugulare di destra con tutte le cautele antisettiche si comincia ad iniettare 6 c.c. di siero di tinca mescolato con 3 1/2 c.c. di soluzione fisiologica sterilizzata.

Ore 9,51. L'iniezione è finita ; l'animale durante l'operazione emette piccole grida.

Slegato e messo a terra si nota una leggera paresi al treno posteriore.

Ore 10,15. Ha aspetto stanco, tiene la testa bassa e pare sonnolento.

Perde molte bave, ed emette feci molli.

La sua andatura si è fatta spiccatamente atassica; manda piccole grida e lamenti e fa molti sforzi per defecare.

Ore 10,45. L'animale ha vomito mucoso. Scariche diarroiche con molto muco.

Ore 11. Altri vomiti mucosi.

Si notano tremiti per tutto il corpo.

Ore 11,45. Vomiti abbondanti muco sanguinolente.

Ore 15,10. Ancora vomiti con muco e sangue.

26 Nov. Ore 9,11. Il cane è molto depresso, cammina male, e non si muove se non eccitato e con andatura spiccatamente atassica. Alla ferita si osserva un grosso ematoma, dato da emorragia a mappa dei tessuti. È notevole il fatto che il sangue non coagula.

Non ha ancora emesso orine.

27 Nov. Ore 10. Nella notte emette poca orina, che fu riscontrata normale. L'animale sta molto male, non si regge in piedi, barcolla e cade.

Peso 3,950 gr.

Temperatura	39°.
Emometria	75.
Globuli	6406000?

28 Nov. Il cane è morto nella notte.

Necroscopia. La ferita al collo non è suppurata. Il sangue è liquido, non coagula, fuoresce dai vasi.

Cervello. I vasi delle meningi sono iniettati. null'altro di anormale.

Polmoni. Leggera macchia emorragica al lobo inferiore del polmone sinistro. Ascesso della grandezza di una moneta da 5 cm. nel lobo inferiore dello stesso polmone.

Nel destro lobi superiori e medii atelettasici; lobo inferiore enfisematoso in special modo ai bordi.

Cuore in diastole, normale il pericardio, vasi del pericardio leggermente iniettati. Poco sangue fluido nel ventricolo destro, piccoli coaguli rossi nelle trabecole della punta.

Ventricolo sinistro, coaguli piccoli rossi in vicinanza dell'auricola ; coagulo bianco nell'auricola sinistra.

Fegato, piccola macchà anemica al bordo inferiore del lobo medio, il resto normale.

Milza, normale.

Pancreas, nella testa vasi discretamente iniettati. Macchie emorragiche sulla parte inferiore, nel corpo e nella coda.

Rene, destro, capsula molto lassa, svolgibile, vene vorticose molto iniettate, tessuto spappolabile; sinistre, macchie anemiche al polo inferiore, nel resto come il destro.

I vasi dell'epiploon fortemente iniettati. Il mesenterio presenta pure grande iniezione nei suoi vasi in tutta l'estensione.

Vasi del duodeno iniettati. Sulla parte interna ipersecrezione di muco denso; macchie emorrogiche specialmente sulla parte inferiore.

Nel tenue gran copia di muco denso.

Ulceri circondate da un alone emorragico della grandezza di circa 6 mm. di diametro. Nell'ultima porzione del tenue muco sanguinolento il grande quantità. Ulceri come sopra, più una placca del Pejer iniettata di sangue, ulcerata in tutta la sua estensione. Emorragie sotto mucose.

Nel cieco si trova un ulcera coperta da muco abbondante.

Piccola ulcera emorragica nella appendice.

Nel retto grande quantità di muco denso. Emorragie all' apice delle pieghe longitudinali e trasversali della mucosa, cosa che non si osserva al fondo delle pieghe.

Ghiandole mesenteriche oscure, ingrossate, iniettate.

Stomaco pieno. Fine iniezione dei vasi della mucosa.

Vescica piena, vasi iniettati, nell'orina in essa contenuta non si riscontra zucchero.

I fenomeni osservati nel cane di questa esperienza II confermano quanto erasi visto con decorso più lento nella prima. Vi furono gli stessi fenomeni dati dal sistema nervoso : sonnolenza atassia; stesse alterazioni nella crasi sanguigna : diminuzione del tasso emoglobinico e del numero dei globuli rossi; ma tutti questi sintomi, per la dose maggiore di siero somministrata, 1,03 c.c. per Kgr. sono oltrepassati da quelli dati dalle alterazioni del sistema digerente.

Esperienza III.

25 Gennaio 1900.

Cane bastardo, mantello avana, peso 45200 gr., globuli rossi 7200000. Emometria 105.

Si tiene in osservazione per 5 giorni esaminando quotidianamente le orine che furono sempre normali, sia per quantità che per i componenti.

30 Gennaio. Ore 10. Pulsazioni 120. Temp. 38°5. Preparata la giugulare destra si iniettano 5 c.c. di siero.

Ore 10.10. È finita l'iniezione.

Medicata la ferita si slega l'animale e si mette a terra. Si osserva subito atassia notevole, conati di defecazione, emissione di feci dure e formate giallastre.

Poco dopo nuovi sforzi di defecazione. Andatura barcollante; feci molli, rossastre.

Si notano all'addome forti movimenti di contrazione.

Respirazione lenta, 15 respiri al minuto.

Prende posizioni strane; sta fermò come seduto sulle zampe posteriori; quelle anteriori tiene divaricate e la testa quasi a penzoloni.

Nei conati di defecazione non riesce a tenere l'equilibrio.

Altra emissione di feci molli; rossigne. Emette tratto tratto dei gemiti e perde molte bave.

Ore 11,10. Dà segni di gravi sofferenze e sta accoccolato contro la parete.

Ore 14. Il cane è molto depresso, non si regge sulle gambe.

Scariche diarroiche prettamente muco sanguinolenti. Forti contrazioni all'addome, e durante queste gemiti espiratori. Presenta pure di notevole paralisi motoria.

Ore 14,15. Globuli rossi 5300000. Emometria 70. Temp. 33°; lo sfintere anale è rilasciato e la mucosa rettale fuoresce prolassata.

Ore 16,10. Polso irregolare e debolissimo, non si riesce a contarlo anche perchè il cane è scosso da fremiti, temperatura inferiore ai 33°. Ogni tanto è proso da sussulti, fuorviene dall'ano muco denso commisto a sangue.

Ore 17. Il cane è sempre in uno stato molto grave, ha fremiti e sussulti.

Ore 18,56. Dopo qualche respiro profondo e lungo, e qualque contrazione il cane è morto.

1 Febbraio 1900, ore 10. Necroscopia. Sangue liquido nei vasi cutanei che si presentano turgidi ed iniettati.

Cuore, in diastole; le coronarie sono iniettata. Il sangue contenuto nell'interno del cuore, è liquido; non si hanno coaguli nei ventricoli nè nelle orecchiette.

Si osservano macchie emorragiche sotto endocardiche nel cuore sinistro.

Polmoni normali. Gangli peribronchiali ingrossati oscuri.

Fegato, volume normale, si osserva in esso una colorazione molto oscura ai bordi. Stride al taglio, lungo la superficie del taglio consistenza pastosa.

Milza oscura, volume normale.

Pancreas. Si nota una spiccata emorragia su tutta la superficie di inserzione all'intestino, macchie emorragiche al capo e corpo. Infarti emorragici.

Reni, capsula svolgibile, consistenza normale, volume normale, le due sostanze sono ben distinte, vene vorticose molto iniettate. Colore oscuro, rene congesto.

I gangli del mesenterio sono ingrossati, molto oscuri.

Stomaco pieno di un liquido siero sanguinolento, schumoso non coagulato. Muco, catarro. Mucosa molto iniettata con emorragie puntiformi in tutta la superficie; chiazze emorragiche in corrispondenza della regione pilorica.

Intestino, sierosa molto inettata. In tutta la sua lunghezza nell' interno presenta una densissima patina di muco sanguinolento molto oscura. Molto più abbondante è questo muco nell'ultima porzione.

Mucosa inspessita, iniettatissima con emorragie continue e puntiformi. Sparse qua e là chiazze emorragiche. Scatola cranica, diploe rossastra con vasi iniettati. Meningi molto iniettate. Cervello notevolmente iperemico, però in tutta la sua superficie e nel suo interno non si trovano traccie di emorragie. I ventricoli vuoti.

Alla dose di circa 2 c.c. per Kgr. lo siero di sangue di tinca è sicuramenta mortale. I fenomeni osservati in quest'ultima esperienza sono affatto identici a quelli trovati nelle precedenti. Si verificano i sintomi di altera-

zione funzionale da parte del sistema nervoso, alterazioni nella crasi sanguigna, diminuzione della pressione del sangue nell'organismo, abassamento della temperatura, ma su tutto ha il soppravvento in questi cani il fatto delle gravi alterazioni dell'apparato digerente.

A completare ora il quadro dell'avvelenamento acuto dato dallo siero di sangue di tinca ho voluto studiare con metodo grafico il comportarsi della pressione sanguigna e del respiro.

Esperienza IV.

6 Febbraio 1900.

Cane del peso di 5550 gr. Si lega al tavolo di operazione e si prepara, sempre colle cautele antisettiche la giugulare, la carotide destra e la trachea.

La trachea dell'animale comunica per mezzo di una cannula con un grosso recipiente di vetro a più tubulature; una di queste è posta in comunicazione con un tamburo del MAREY che permette di scrivere sulla carta affumicata di un cilindro rotante la grafica dal respiro.

La carotide destra comunica con un manometro a mercurio scrivente sul chimografo del LUDWIG a carta continua.

Ore 10,17. Si comincia a scrivere il tracciato normale del respiro e della pressione del sangue.

	Polso.	Pressione mas.	min.	media.
L'animale è perfettamente tranquillo	130	129	108	118
Ore 10.19. Si sospende il tracciato; respiro ampio regolare.				
Ore 10,20. Si riprende a scrivere sulla carta; poi si tralascia di scrivere il respiro e si continua il tracciato della pressione; respiro regolare.	120	118	100	109

Ore 10,24. Si tralascia anche la grafica della pressione.

Ore 10,40. Si pratica la iniezione endovenosa di 16 c.c. di siero.

Ore 10,45. È finita l'iniezione, fu fatta in due riprese.

Il respiro subito dopo l'iniezione si è fatto molto superficiale.

Ore 10,46. Si riprende a scrivere la pressione, ma si deve subito sospendere perchè la soluzione di solfato di magnesio che riempie il tubo d'unione della carotide col manometro minaccia di entrare nell'arteria.

Ore 10,50. Si è obbligati a fare la respirazione artificiale e si iniettano 2 c.c. di olio canforato

Ore 11. Nuovo iniezione di olio canforato.

Ore 11,5. L'animale pare si riprenda a respirare per proprio conto. È però un respiro molto irregolare e superficiale. Non si sente più il pulsare della femorale. L'animale è in completa paralisi.

Ore 11,15. Si fa ancora un'iniezione di 1 c.c. di olio canforato.

	Polso.	Pressione mas.	min.	media.
Ore 11,26. Si riprende a scrivere la pression.	77	50	20	35

	Polso.	Pressione mas.	min.	media.
Ore 11,29. Si tralascia.				
Ore 11,35. Si tenta di scrivere un tratto di pressione mentre si fa la respirazione artificiale	38	11	4	7,5
Ore 11,40. Si arresta la respirazione artificiale	16	3	0	
Ore 11,40,30. La pressione oscilla sopra e sotto la linea della pressione normale, si rialza alquanto e poi rapidamente si abassa sotto lo zero.				
Ore 11,41. L'animale muore.	36	6	0	3

Ore 16. Necroscopia.

Vasi della pelle iniettati, tagliati ne fuoriesce sangue liquido.

Polmoni, arrossati, congesti. Macchie ipostatiche.

Cuore, coronarie iniettate, miocardio oscuro, cuore in sistole, si osservano nei ventricoli dello suggellazioni emorragiche evidenti sotto endocardiche. Non si osservano nè nei ventricola nè nelle orecchiette dei coaguli.

Epiplon e mesenterio con vasi molto iniettati, turgidi.

Tutto l'intestino nelle pareti è arrossato.

Aperto il tubo intestinale si osserva subito una densa patina oscura nella parte superiore del duodeno, rossastra; tolta la patina si osserva la mucosa iniettata e molte macchie emorragiche sotto mucose; vi sone molte esulcerazioni. Fegato molto oscuro, (fegato da stasi), al taglio è scricchiolante, fuorviene sempre liquido nerastro in abbondanza. Friabile.

Milza, volume normale, un po' oscura.

Reni, da stasi, molto oscuri e congesti, capsula svolgentesi.

Pancreas. arrossato, presenta in molti punti sia del capo che del corpo delle larghe macchie emorragiche recenti.

Vescica piena, vasi iniettati.

Esperienza V.

9 Febbraio 1900.

Cane del peso di 4700 gr.

Colle solite cautele asettiche si prepara la giugulare sinistra per la iniezione endovenosa dello siero. Si isola la trachea per il tracciato grafico del respiro, e la carotide destra per scrivere la grafica della pressione sanguigna, coi soliti mezzi e nei modi dianzi descritti.

	Polso.	Pressione mas.	min.	media.
Ore 10. A. Si comincia a scrivere il tracciato normale della pressione e del respiro. Fin dal primo momento in cui siè legato l'animale al tavolo di operazioni, il cane è inquieto, agitato, con respiro irregolarissimo.	142	750	650	700
Ore 10,5. Si toglie la cànnula dall'apparecchio per la respirazione.				
Ore 10,6. B. Si tralascia il tracciato normale della pressione	146	660	440	550

Ore 10,15. Si fa l'iniezione endovenosa di 9,4 c.c. di siero di tinca.

Ore 10,18. È finito di praticare l'iniezione.

Ore 10,22. Si riprende a scrivere il tracciato della pressione. Rapidamente si deve sospendere perchè diminuisce enormemente la pressione sanguigna ed il liquido di solfato di magnesio sta per entrare nella cannula di unione col manometro nell'arteria.

Si lascia riposare l'animale. Il respiro si è fatto irregolarissimo tanto che si tralascia di prenderne la grafica.

	Polso.	Pressione mas.	min.	media.
Ore 10,26. Con qualche tentativo si riesce scrivere la pressione regolarmente	82	210	150	180
Ore 10,28. Si prova a scrivere contemporaneamente respiro e pressione : respiro dispnoico molto irregolare.	72	310	200	255
Ore 10,30. Il respiro si fa sempre più irregolare tanto che per le continue contrazioni muscolari non si può scrivere.				
Ore 10,30. L'animale non respira più	44	380	110	245

la pressione rapidamente abbassatasi è sotto lo zero.

Ore 10,30. Si è anche arrestato il cuore manca il riflesso corneale.

Ore 10,31. Il cane è morto.

Si procede alla necroscopia.

Rigidità completa.

Vasi della pelle molto iniettati, turgidi, tagliati ne fuoresce sangue liquido oscuro.

Polmoni normali per consistenza, macchie ipostatiche colorito più oscuro del normale.

Cuore in sistole. Coronarie iniettate, cuor sinistro normale.

Poco sangue liquido.

Addome. Fegato un po' oscuro, al taglio fuoresce molto sangue liquido.

Pancreas, vasi iniettati, macchie emorragiche al capo e al corpo.

Stomaco, dilatato, pieno d'aria, nella parte superiore della grande curvatura si trova una grave alterazione ma di antica data.

Intestino arrossato, vasi iniettati, mucosa iniettata con punti e macchie emorragiche.

Epiploon e mesenterio con vasi turgidi ed iniettati, sangue liquido, scuro.

Reni congesti, color oscuro, vene vorticose iniettate, rene da stasi. Capsula svolgibile.

In queste due esperienze in cui si provocò un avvelenamento acutissimo, colpisce essenzialmente la rapida e notevole diminuzione della pressione sanguigna.

La morte, che in tutti e due i casi tenne rapidamente dietro all'abbassamento di pressione impedì un'analisi completa del fenomeno o del suo meccanismo. Ad altre esperienze che mi proponevo di eseguire in questo indirizzo ho dovuto rinunciare per la assoluta impossibilità di procurarmi siero di tinca dall' 20 Marzo in poi.

Dai reperti necroscopici però e da quanto ho potuto osservare nel cuore di rana, e che riferirò in seguito, mi credo autorrizzato a ritenere

questa diminuzione di pressione essere dovuta in gran parte alla enorme dilatazione vasale, specialmente dei vasi addominali.

Esperienza VI.

La prima esperienza fatta iniettando nelle vene di un cane dello siero di sangue di tinca, nella quale si ebbe un avvelenamento con decorso subacuto, mi fece notare un fatto abbastanza importante, il comparire della glicosuria qualche giorno dopo l'iniezione. Ho voluto ritornare su questo fatto; confermarlo se m'era possibile con altre osservazioni e studiarlo durante tutto il suo decorso.

3 Dicembre 1899.

Cagna di mantello avana, pelo lungo peso 4650 gr.

Emometria	95.
Globuli rossi	5400000.
Temperatura	38°3.

Orine normali.

Si pone in gabbia apposita in osservazione per alcuni giorni per poter esaminare le orine prima e dopo la iniezione di siero.

4 Dicembre. Orine normali sia in quantità che componenti.

5 Dicembre. Orine normali.

6 Dicembre. Orine normali.

Ore 11. Legata la cagna al tavolo di operazione, si scopre la vena giugulare destra colle solite precauzioni asettiche e si comincia l'iniezione di siero di sangue di tinca ottenuto il giorno 3 Dicembre.

L'iniezione è di 4 c.c. di siero mescolati a 6 c.c. di soluzione fisiologica sterilizzata. L'operazione dura circa un quarto d'ora senza inconvenienti, e l'animale resta sempre tranquillo.

Ore 11,15. Medicata la ferita si mette l'animale per terra, cammina bene, non presenta fenomeni immediati. Risponde alla chiamata ed è vispo.

Ore 11,45. Ha dei fremiti muscolari e fibrillari per tutto il corpo, temperatura 39°.

Ore 14. Il cane sta coricato sul fianco destro con aspetto molto abbattuto, respira male. Eccitato, cammina bene, ma lasciato tranquillo riprende la sua posizione come istupidito. Respiro molto profondo, battiti del poso molto frequenti, ma coi molti e prolungati fremiti che gli scuotono il corpo non si possono contare.

Globuli rossi	5120000.
Emometria	75.

Fin'ora non ha emesse orine.

7 Dicembre, ore 10. Cane sempre depresso profondamente. Presenta spiccata atassia al treno posteriore.

8 Dicembre. La cagnetta nella notte ha orinato 230 c.c. D. 1020, traccie albuminia, cammina sempre un po'atassico. Mangia la zuppa.

Ore 10. Si iniettana sotto la cute 4 c.c. di siero; non presenta fenomeni immediati.

Messa nella gabbia emette orine che subito si raccolgono ed esaminano, 120 c.c, D. 1026, traccie albumina.

Ore 21. Orine 58 c.c. D. 1026, traccie albumina.

9 Dicembre. Non mangia, è abbattuta, depressa.

Orine 220 c.c. D. 1024, molta albumina, traccie di zucchero.

10 Dicembre. Orine 300 c.c. D. 1022, poca albumina, molto zuccaro.

11 Dicembre, ore 10,30. Si iniettano sotto la cute del dorso 4 c.c. di siero.

La cagnetta non ha reagito in alcun modo.

Ore 11. Sta accasciata, non mangia; ha ripreso il caratteristico stato di torpore e sonnolenza.

Ore 14. Cammina male, non si regge in piedi, ha tremiti e sussulti.

Emometria	50.
Globuli	5400000.
Temperatura	38°.

Orine 190 c.c. D. 1018, piccole ma evidenti traccie di albumina.

12 Dicembre. Sempre nelle stesse condizioni.

13 » Dal giorno 9 non aveva più emesse feci, e dal giorno 11 non aveva più emesse orine.

Feci dure formate, scure, sanguigne. Orine 340 c.c. D. 1018, poca albumina, traccie di zucchero.

14 Dicembre, ore 11. Si prepara la giugulare sinistra e si iniettano 4,15 c.c. di siero.

Messo nella gabbia, l'animale si accoccola subito, è eccitato, ha fremiti ed emette feci molli, giallastre, chiazzate di sangue.

15 Dicembre. Sta sempre coricato, anche eccitato non si muove; rifiuta il cibo.

Feci molli commiste a sangue. Orine 250 c.c. D. 1018, normali.

15 Dicembre. Stesse condizioni.

Orine poche, scure, con traccie evidenti di zucchero.

16 Dicembre. Niente orine.

17 Dicembre. Orine 470 c.c. D. 1024. Albumina, niente zucchero.

18 Dicembre.

Emometria	60.
Globuli rossi	5120000.

Poichilocitosi. Orine 180 c.c. D. 1021.

19 Dicembre. Orine 290 c.c. D. 1020, niente zucchero.

20	»	»	170	», acide, D. 1025, traccie zucchero.
21	»	»	260	», alcaline, D. 1022, traccie zucchero.
22	»	»	270	» D. 1028, zucchero.
23	»	»	270	», alcaline, D. 1018, zucchero.
24	»	»	300	», alcaline rossigne, D. 1020, zucchero.
25	»	»	240	» rossigne, zucchero.
26	»	»	300	» normali.
27	»	»	normali.	
30	»	»	»	

Si tenne ancora alcuni giorni in osservazione poi per cause da me indipendenti, dovetti tralasciare l'osservazione, ed in questi giorni morì. Era molto magro, deperito, aveva perduto tutto il pelo. Non ho potuto fare la nescroscopia.

Anche in questo caso l'iniezione di siero di tinca tanto per via venosa

che sottocute ha provocato glicosuria transitoria. La glicosuria compare dopo due o tre giorni dall'iniezione preceduta da albuminuria, entrambe scompaiono quasi contemporaneamente dopo due o tre giorni.

Esperianza VII.

Volli però sincerarmi se per sè solo il genere di vita del cane e più che tutto l'alimentazione potesse spiegare la glicosuria, per quanto questo fenomeno non fosse mai stato osservato in laboratorio su cani tenuti allo stesso regime e nelle stesse condizioni di vita.

Si mise un cane bastardo del peso di 6000 gr. in gabbia speciale, e si somministrò a dosi sempre crescenti da 1 grammo in poi dello zucchero nelle zuppe. Non si riscontrò glucosio nelle orine che dopo 10 giorni di esperienza e quando in una sola volta si era dato 10 gr. di zucchero.

La dieta quindi, come è accertato dai fenomeni ed esami di questa esperienza non ha influenza alcuna nella produzione della glicosuria. A gran distanza infatti ci troviamo della glicosuria alimentare, se si pensa che per avere glucosio nelle orine si dovettero somministrare di colpo 10 gr. di glucosio in un cane di 6000 gr., senza calcolare i grammi di zucchero somministrati in dose continua e progressivamente crescenti sì da raggiungere la citra di 18 grammi.

Perciò possiamo ritenere come fatto costante e in relazione diretta con l'intossicazione da siero di tinca questo comparire di glucosio nelle orine.

Esperienza VIII.

Ho voluto sperimentare oltre che nei cani su altri animali, per vedere le possibili differenze di resistenza di animali di diversa specie all'azione della siero, e constatare se per caso col variare della specie animale variasse il quadro delle intossicazioni. Ho scelti quindi per animali da esperienza oltre al cane anche i conigli ed i topi. Riporto i diarii di alcune tra le esperienze.

1 Febbraio 1900. Coniglio color nero, peso 1314 gr. Emometria 100.

Fino questo giorno le orine furono sempre esaminate e trovate normali.

Ore 11. Si lega l'animale al solito tavola e si inietta nella giugulare sinistra 1 1/2 c.c. di siero, equivalente quasi ad 1 c.c. per Kgr.

Non si hanno fenomeni di importanza.

Nei giorni seguenti nelle orine esaminate non si riscontrò mai nè zucchero ne albumina.

Esperienza IX.

1 Febbraio. Coniglio mantello grigio, peso 1200 gr. Emometria 95.

Nei giorno in cui fu tenuto in osservazione non si riscontrò mai glucosio nè altri elementi anormali nelle orine.

2 Febbraio, ore 9,50. Si lega l'animale e si isola la vena giugulare destra.

Si iniettano 4 c.c. di siero, in ragion quasi di 3,3 c.c. per Kgr. di animale.

Ore 10. Si è terminata l'iniezione, durante la quale l'animale è tranquillo; emissione di feci ed orine.

Messo a terra presenta subito atassia e quasi paralisi degli arti anteriori.

Respiro difficile, pel quale mette in moto tutti i muscoli ausiliari della respirazione.

Ore 11. Il coniglio sta accasciato ed immobile, neppure stimolato si muove, respira sempre difficile.

3 Febbraio. Non si è ancora mosso dalla posizione intontita di ieri, non mangia, respira dispnoico. Feci poltacee, non ha ancora emesse orine.

4 Febbraio. Si raccolgono 60 c.c. di orine scure e torbide, all'esame normali. Pare che il coniglio si rimetta.

5 Febbraio. L'animale si è rimesso bene.

Orine 60 c.c., traccie di albumina, reazione dello zucchero evidente.

6 Febbraio. L'animale è pienamente rimesso. Orine normali.

7 Febbraio. Normale.

10 » Il coniglio è perfettamente in stato normale.

11 » Si tiene ancora qualche giorno in osservazione, ma poi non essendosi verificato alcun fenomeno importante si abbandona l'esperienza.

Esperienza X.

14 Febbraio 1900. Coniglio 1170 gr.

Ore 9,50. Si iniettano nella giugulare sinistra 7 c.c. di siero di sangue di tinca, che equivale a 5,9 c.c. di siero per Kgr. di animale.

Ore 9,55. Non si ha alcun fenomeno immediato dopo l'iniezione. Emette feci formate.

Ore 11,40. Il coniglio ha aspetto molto stanco, respiro affannoso, cammina poco bene.

Emissione di feci poltacee oscure.

16 Febbraio. Altra scarica di feci molli sanguinolenti, animale depresso.

15 Febbraio, ore 9. Si trova l'animale morto.

Cuore in diastole un po'oscuro. Nei ventricoli e nelle orechiette si riscontrano dei coaguli.

Fegato scuro, congesto, fuoresce molto sangue dalla superficie del taglio.

Milza oscura, iniettata di sangue.

Rene, capsula svolgibile, le due sostanze ben distinte, la verticale molto inietatta, vene vorticose turgide.

Intestino iperemico. Mucosa tumefatta, emorragica. Emorragie puntiformi sottomucose.

Vescica piena, vasi iniettati.

Risulta evidente dai protocolli di queste esperienze che lo siero di tinca ha la stessa azione tanto nel cane che nel coniglio. Gli animali presentano in vita gli stessi fenomeni, identico è il reperto anatomo-patologico. Solo la resistenza dei conigli allo siero di tinca è notevolmente maggiore. Mentre nel cane l'iniezione di un c.c. di siero per

ogni 1000 gr. di animale dà luogo a fenomeni notevoli, atassia, sonnolenza, scariche diarroiche sanguigne, il coniglio non reagisce affato a dosi di questo genere.

Con 6 c.c. di siero per Kgr. di coniglio si ha la morte dell'animale in meno di 24 ore, con dosi di 2 c.c. per Kgr. il cane muore in periodo di tempo brevissimo, inferiore ad un'ora.

Esperienza XI.

20 Marzo 1900.

A) Topo bianco e nero, peso 162 gr. Si iniettano 0,5 di siero sotto la cute, che è quanto dire 3,25 c.c. per Kgr. di animale.

Nella giornata ha dei fremiti e dei sussulti, ma si rimette presto.

B) Topo bianco nero peso 175 gr.

Sotto la cute viene iniettato di 1 c.c. di siero uguale a 5,8 c.c. per ogni 1000 gr. di animale.

Come il precedente presenta sussulti nella prima giornata ma poi si rimette e sta bene.

21 Marzo 1900.

C) Topo pelo bianco e nero, peso 150 gr.

Iniezione sotto la cute di 2 c.c. di siero, uguale a 13 c.c. per Kgr. di animale.

Nella giornata non mangia, sta raggruppato e col pelo irto.

22 Marzo. Edema alla parte dove fù fatta l'iniezione. Ha emesse feci poltacee.

24 Marzo. Si è rimesso, mangia ed è ritornato vispo.

D) Topo pelo bianco e nero, peso 157 gr.

Si iniettano 3 c.c. di siero sotto la cute uguale a 19,8 c.c. per ogni Kgr. di animale.

Nella giornata rifiuta il cibo; ha il pelo irto e muove poco.

25 Marzo. Forte edema nella parte ove fu fatta l'iniezione.

Aspetto istupidito.

Emissione di feci poltacee.

28 Marzo. Il topo fu trovato morto. Solito reperto necroscopico. Iperemia cioè ed emorragie e ulcerazioni lungo il tubo gastro enterico, il sangue non coagula, reni congesti.

23 Marzo 1900.

Topo bianco e nero peso 162 gr. Venne usato nel 20 giorno ad una prima esperienza; viene iniettato sotto la pelle di 4,5 c.c. di siero, a 27,25 c.c. per ogni 1000 gr. di animale.

24 Marzo. Il topo è morto nella notte. Cuore in sistole, nessun coagulo, sangue liquido, fegato oscuro, reni da stasi stomaco e tubo intestinale tutto iniettato, esternamente ed internamente, mucosa con ulceri ed emorragie. Vasi dell'epiploon iniettati.

Nei topi la resistenza al veleno è enorme; dosi di 3,25 o di 5 c.c. per Kgr. non danno quasi fenomeni apprezzabili; solo arrivando ai 13 c.c. per Kgr. l'animale rifiuta il cibo, ha aspetto ammalato, si mostra depresso ed emette feci poltacee.

Fatto fin'ora non osservato è quello di una reazione locale del punto in cui viena fatta l'iniezione.

La morte non si ha che arrivando a dosi di circa 20 c.c. per mille grammi di peso, dosi circa 10 volte superiore a quella necessaria per dare un avvelenamento rapidissimo nel cane.

Ho fatte alcune esperienze anche sulle rane, proponendomi di vedere oltre al quadro generale dell'intossicazione, l'azione dello siero sul cuore e sui nervi.

Esperienza XII.

Rana peso 25 gr.

4 Gennaio 1900, ore 10,48. Si fa una iniezone di 0,25 c.c. nel sacco linfatico dorsale della rana, uguale a 10 c.c. per Kgr. di animale; la rana come tutta le altre che servirono nelle esperienze seguenti viene posta sotto un grosso imbuto e tenuta in un ambiente umido, posando cioè l'imbuto su strati di carta bibula imbevuta di acqua.

Non ha dato fenomeni immediati; ore 15,50 la rana presenta un aspetto molto depresso.

5 Gennaio, ore 9. Si è un poco rimesso, presenta un'intensa colorazione rossa alla superficie interna delle coscie.

6 Gennaio, ore 11,45. La rana è in perfetta paralisi.

Ore 14. La rana fu trovata morta.

Esperienza XIII.

Rana peso 26 gr.

4 Gennaio, ore 10,52. Nel sacco linfatico dorsale si inietta 0,5 c.c. di siero uguale a 19 c.c. per Kgr. di animale.

Ore 15,30. Non sta in posizione normale, è appiattita sul tavolato, la superficie ventrale depressa.

5 Gennaio. Intensa colorazione rossa alle coscie ed all'addome.

6 Gennaio. La rana fu trovata morta.

Esperienza XIV.

Rana peso 26 gr.

4 Gennaio 1900, ore 10,56. Iniezione di 0,75 c.c. di siero equivalente a 28,8 c.c. per Kgr. di animale. Nessun fenomeno immediato.

Ore 14,30. Si trova la rana molto depressa, messa sul dorso è incapace di tornare alla posizione normale.

Ore 15,30. Tratto-tratto presenta delle contrazioni muscolari molto spiccate.

Ore 16. La rana è in perfetta paralisi floscia.

Per mezzo di una slitta del DUBOIS REYMOND animata da una grossa pila GRENET si prova su questa rana paralizzata la eccitabilità.

Si isola per bene il nervo sciatico della zampa sinistra e si mette a contatto con due eccitatori di rame.

L'eccitabilità diretta è conservata, ma molto diminuita; la distanza dei due rocchetti è di 19,5 c.c.

L'eccitabilità diretta del midollo saggiata a traverso le parti molli e lo speco vertebrale è conservata pure, ma molto diminuita. Distanza fra i due rocchetti, 4,5 c.c.

La transmissione crociata non si può più dimostrare neppure a rochetto chiuso.

Si scopre il cuore e lo si vede ancora pulsare.

Esperienza XV.

Rana peso 52 gr.

4 Gennaio 1900, ore 11. S'inietta nel succo linfatico dorsale 1 c.c. di siero uguale a 20 c.c. per Kgr. di animale.

Ore 12. Nessun fenomeno degno di nota.

Ore 14,30. La rana fu trovata morta.

Presenta arrossamenti alle coscie, alle gambe, all'addome.

Sulla lingua piccoli punti emorragici. La cute è multo pigmentata.

Esperienza XVI.

Rana peso 20 gr.

4 Gennaio 1900, ore 15,40. Iniezione di siero 1 c.c. uguale a 50 c.c. per Kgr. di animale. 17,50 molto depressa, voltata sulla schiena a stento riesce a voltarsi.

Ore 19. La rana è in paralisi.

5 Gennaio 1900. La rana è trovata morta.

Alla necroscopia di queste rane si riscontrano sempre gli stessi fenomeni.

Cuore in diastole. Intestini iniettati con punti emorragici.

Fegato molto oscuro voluminoso.

Sulla mucosa boccale e sulla lingua vere emorragie.

Cute molto pigmentata.

Molto più resistenti degli animali che ci servirono negli esperimenti citati dianzi all'azione dello siero, sono le rane; per avere una intossicazione mortale devesi giungere almeno alla dose di 19 c.c. di siero per 1000.

Ho studiato poi l'azione dello siero di sangue di tinca sul cuore di rana tanto in sito che isolato.

Esperienza XVII.

Volendo studiare l'azione dello siero di tinca sul cuore di rana mi servii di rane curarizzate o di rane a cui era stato tolto il cervello ed il midollo spinale. Le pulsazioni, le contrazioni cardiache vennero, o numerate direttamente, oppure scritte per mezzo di una leggera leva diretta sopra la carta affumicata di un cilindro girante.

Da un certo numero di esperienze in cui il siero era stato o iniettato nel sacco linfatico dorsale della rana, o applicato direttamente sul cuore risulta che il cuore di rana presenta una notevole resistenza all'azione tossica del siero di sangue di tinca; instando però con alte dosi sempre

crescenti si ottiene una diminuzione progressiva regolare nel numero e nell'ampiezza di ogni singolo battito cardiaco, finchè la leva non traccia più nel cilindro che qualche rara e impercettibile ondulazione.

Esperienza XVIII.

Ho esperimentato pure lo siero di sangue di tinca nei nervi periferici di animali a sangue freddo. Gli animali si preparavano col solito metodo GALVANI e si provava l'eccitibilità dolla slitta DUBOIS REYMOND dopo aver applicata direttamente sul nervo carta bibula imbevuta di siero.

Dalle mie esperienze potei notare che nell'intossicazione da siero di sangue di tinca in un primo periodo e per dosi non troppo forti aumenta l'eccitabilità del nervo stesso, in seguito questa eccitabilità va progressivamente diminuendo; quando le dosi sono un po' forti, non si osserva più il primo periodo di aumentata eccitabilità.

CAMUS e GLEY hanno riconosciuto l'azione distruggitrice dei globuli rossi dello siero di sangue di anguilla (1).

In un nuovo lavoro gli stessi autori studiano molto accuratamente il fenomeno (2), e fra i fatti interessanti posti in luce è degno di nota la differenza di resistenza che presentano i diversi animali all'azione globulicida di questo siero, resistenza che è direttamente proporzionala alla sensibilità generale dell'animale per questo veleno.

A risultati consimili venne lo scorso anno il dott. BUFFA studiando la tossicità del plasma del sangue di lampreda (3). I cani che tra gli animali studiati si mostrano i più sensibili all'azione dello siero di lampreda sono anche quelli i cui globuli presentano la minima resistenza allo siero stesso.

Era naturale che anch'io non trascurassi questa parte del problema, studiando l'azione dello siero di sangue di tinca. I metodi adoperati per determinare la resistenza dei globuli allo siero furono gli stessi usati dai sopra detti autori (4) metodi ormai conosciuti e aduttati da tutti, per cui credo di tralasciarne la minuta descrizione, rimandando per i particolari alle opere sopra citate.

---

(1) L. CAMUS et E. GLEY : *De l'action destructive d'un sérum sanguin sur les globules rouges d'une autre espèce animale. Immunisation contre cette action.* Acad. des Sciences, 31 janvier 1898, p. 428.

(2) CAMUS et GLEY : *Recherches sur l'action physiologique du sérum d'anguille; contribution à l'étude de l'immunité naturelle et acquise.* Arch. int. de pharm. et de thér., vol. 5, p. 247, 1898.

(3) EDMONDO BUFFA : *Ricerche sperimentali sulla tossicità del sangue della lampreda* R. Accademia di Medicina di Torino, 9 giugno 1899.

(4) L. c.

Esperienza XIX.

19 Marzo 1900. Cane nero peso 5000 gr.

Temperatura 38°.
Emometria 95.
Globuli rossi 7500000.

Per avere una norma del tasso isotonio si fa una isotonia di prova.

Dopo 24 ore si ha che la soluzione isotonica è al titolo di 0,62 %.

20 Marzo. Si prende il sangue dal labbro e se ne mette 8 goccie per tutti i tubi di 5 serie; una di queste è di controllo, contiene o di siero, le altre contengono siero nelle proporzioni di 1 per 100, 1 per 200, 1 per 500, e 1 per 1000. Il giorno 21 cioè 24 ore dopo si ha il seguente risultato.

Temperatura dell'ambiente 16° centigr.

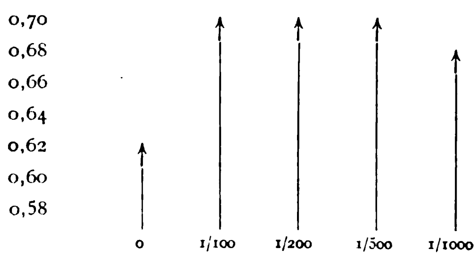
Per la soluzione con o di siero la soluzione isotonica è al titolo 0,62 %.

Per quella che contiene siero in soluz. del 1 % il sangue è sciolto in tutti i tubi.

Per quello con siero al 1/200 è sciolto in tutti i tubi.

Per la soluzione al 1/500 pure sciolto in tutti i tubi.

Per la soluzione con siero al 1/1000 si ha tono isotonico al titolo 0,68 %.



Esperienza XX.

26 Marzo 1900. Cane del peso 13700 gr. Emometria 95.

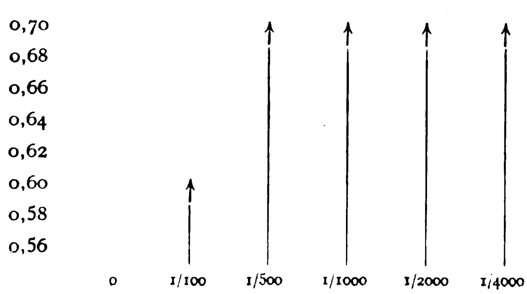
Si aumenta in questo esperimento il titolo della diluzione dello siero e si va fino all' 1/4000.

Preso al solito il sangue dal labbro, so ne mettono 3 goccie per ogni tubo; 24 ore dopo cioè il 27 si esaminano le serie e si hanno questi risultati :

Nella soluzione con o di siero il punto isotonico è al grado 0,60 %.

Nella soluzione con diluzione di plasma al 1/100 è sciolto in tutti i tubi.

In tutte le diluzioni di siero, cioè del 1/500, 1/1000, 1/2000, 1/4000 si trova il sangue sciolto in tutti i tubi.



Esperienza XXI.

21 Marzo 1900.

Coniglio peso 2000 gr.

Emometria	80.
Globuli rossi	5600000.
Isotomia di prova	0,56 %.

22 Marzo 1900.

Il sangue è preso dall'arteria dell'orecchio colla solita pipetta, e si lasciano cadere 3 goccie per ogni tubo delle cinque serie di diluzioni di plasma. Il giorno dopo, trascorse 24 ore si ha temperatura costante dell'ambiente 15°.

Nella soluzione normale il punto isotonico è al titolo di 0,50 %.

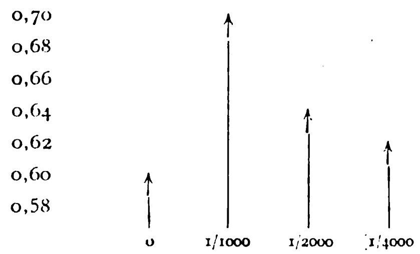
24 Marzo 1900. Si fa una prova dell'isotonia su questo coniglio con diluzioni di plasma, superiori all' 1 per 1000, cioè 1 per 2000 ed 1 per 4000 e il giorno seguente 25, si hanno i seguenti risultati.

Nella soluzione normale con 0 di siero punto isotonico 0,60 %.

Nella diluzione del 1/1000 è sciolto il sangue in tutti i tubi.

In quella con siero al 1/2000 il tasso isotonico è al titolo 0,64 %.

Nella soluzione con siero al 1/4000 titolo isotonico 0,62 %.



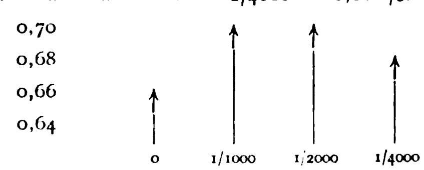
Esperienza XXII.

28 Marzo 1900. Coniglio del peso di 2600 gr. Emometria 100.

Nel coniglio usato precedentemente si era visto che nella diluzione di plasma fino all' 1 per mille si era elevato il tono isotonico; in questa esperienza si procedeva alla isotonia solo con le diluzioni superiori, cioè 1/2000, 1/4000.

Il giorno 29 si hanno questi risultati: titolo isotonico alla soluzione 0,66 % nella serie senza siero.

In quella alla diluzione	1/1000	0,70 %.
» » » »	1/2000	0,70 %.
» » » »	1/4000	0,68 %.



Esperienza XXIII.

Ho voluto studiare le variazioni dell'isotonia nel sangue di un animale sottoposto ad iniezioni ripetute di siero.

Già con altre esperienze precedenti mi ero accertato che l'avvelenamento da plasma dava gli stessi fenomeni sia iniettandolo sotto cute, che direttamente nei vasi; in questo studio si inietta lo siero sotto cute.

23 Maggio 1900. Cane del peso di 5000 gr., pelo nero.

Emometria	95.
Globuli rossi	7125000.
Globuli bianchi	12000.
Isotonia	0,62 %.
Temperatura rettale	38°8.
Pulsazioni	95.
Respiro	18.

Orine normali.

Ore 16,30. Si fa un'iniezione sotto la cute del fianco destro di 5 c.c. di siero.

Non ha presentato fenomeni immediati.

Ore 9. Si mette in gabbia per poter raccogliere le orine.

24 Maggio. Salvo l'aspetto molto stanco e depresso, non diedo fenomeni degn di nota.

25 Maggio. Identiche condizioni.

Temperatura	38°5.
Emometria	65.
Isotonia	0,60.

L'isotonia si è abbassata di due gradi, ma è facile spiegare il fatto pensando che i globuli rossi più deboli furono attaccati dal siero iniettato, mentre invece restarono i più vecchi e robusti così da essere più resistenti all'azione globulicida dello siero.

Ore 10. Si iniettano sotto cute 2 c.c. di siero.

È profondamente depresso.

26 Maggio. Sempre depresso, ma mangia.

Dopo 3 giorni d'anuria le orine emesse sono di 150 c.c. D. 1020 normali.

27 Maggio. Ha aspetto istupidito e muove molto a malavoglia.

Ore 11,55. Si fa un'altra iniezione di plasma sotto la cute del dorso, di 4 c.c.

Ore 17.

Isotonia	0,68.
Emometria	70.
Temperatura	39°8.
Peso	4800 gr.
Polso	152.
Respiro	52.

28 Maggio. Ha perduta tutta la sua vivacità, sta sempre accovacciato, immobile, intontito.

29 Maggio. Nel punto dove furono fatte le iniezioni si formarono due ascessi, che si aprono ampiamente e si lavano abondantemente con permanganato potassico.

È sempre molto depresso, è stupidito.

30 Maggio. Identiche condizioni, mangia poco.

31 Maggio. Abbondante lavatura dei due ascessi che sono quasi guariti.

Isotonia	0,68.
Emometria	65.
Temperatura	38°5.

Le orine presentano esaminate il solito intorbidamento.

1 Aprile. Le orine presentano tanto prima che dopo il trattamento con acetato basico di piombo traccie di zucchero.

5 Aprile. Orine con zucchero.

Gli ascessi sono pienamente guariti, l'animale quantunque ancora un pò depresso si è alquanto ristabilito.

5 Aprile. Orine normali.

Il cane sta abbastanza bene.

A questo punto esaurita la mia provvista di siero e nella assoluta impossibilità di procurarmi tinche vive a causa della sospensione della pesca, ho dovuto sospendere l'esperienza.

Risulta dalle mie esperienze che lo siero di tinca ha una azione globulicida abbastanza spiccata, sia quando venga mescolata in vitro col sangue, sia quando lo si inietta direttamente nell'animale. I cani i quali presentano una maggior sensibilità a questo siero hanno i loro eritrociti meno resistenti di quelli del coniglio, animale meno sensibile all'azione generale dello siero.

L'azione globulicida dello siero di tinca è meno spiccato di quello di anguilla e di lampreda.

Succo muscolare di tinca.

Sperimentai pure nei cani, cavie e rane il succo muscolare di tinca.

22 Novembre 1899.

Da un kgr. e mezzo di tinche, dalle quali già si era estratto il sangue, tolsi con ferri sterilizzati i muscoli caudali e dorsali, anemici. Messi in recipiente sterilizzato vi si aggiunge il peso uguale di soluzione fisiologica; in tutto si ha grammi 424 di miscela. Si lascia macerare per 24 ore a temperatura bassa quindi con torchietto apposito si spreme la miscela e si viene a ricavare 267 gr. di succo di muscolo di tinca.

Esperienza XXIV.

24 Novembre 1899. Cagna botola peso 6200 gr., di buon aspetto.

Emometria	75.
Globuli rossi	5200000.
Temperatura	38°6.
Pulsazione	85.

Orine normali.

Ore 10,40. Scoperta la giugulare sinistra si fa colle solite cautele l'iniezione endovenosa di 240 gr. di siero muscolare.

Si ha quindi 0,20 gr. di sostanza estratta per grammo di soluzione e di questa si iniettano 4 per mille di peso dell'animale.

Ore 10,55. L'iniezione essendosi fatta a bassa pressione è finita senza inconvenienti.

Si pone a terra l'animale ma non si ha alcun fenomeno immediato.

Ore 11,15. La cagnetta presenta molti tremiti fibrillari. Temperatura 37°5.

25 Novembre, ore 10,50. La cagnetta sta bene, mangia ma nella giornata ha vomiti mucosi.

27 Novembre. Dopo tre giorni di anuria si raccolgono le orine 450 c.c. D. 1037.

Molta albumina niente zucchero.

28 Novembre. Orine 200 c.c. Molta albumina. D. 1050.

29 » » 400 c.c. » »

30 » » 450 c.c. D. 1025. Albumina.

1 Dicembre. Cane di aspetto normale.

Orine 500 c.c. Poca albumina, traccie di zucchero.

2 Dicembre. Il cane mangia e sta bene.

Orine 200 c.c. normali.

Dal 5 Dicembre al giorno 14 dello stesso mese furono sempre osservate le orine, che oscillarono sempre in quantità tra i 190 e 500 c.c., in densità fra 1020 e 1024 e in tutto il resto si riscontrarono sempre normali.

Il cane ebbe sempre buon aspetto non presentò più nulla di notevole ed il giorno 14 Dicembre si tolse dall'osservazione.

Esperienza XXV.

25 Novembre. Da 1000 gr. di tinche si estrassera 256 gr. di muscoli e si mescolarono con la metà di peso di soluzione fisiologica; il giorno 24 si torchia il tutto e se ne estrae 167 gr. di succo di muscolo, cosicchè si può ritenere che ogni grammo di soluzione rappresenti 2 gr. del miscuglio primitivo.

25 Novembre. Cane mantello nero e giallo, peso 5200 gr.

Emometria	85.
Globuli	5800000.
Polso	87.
Temperatura	38°9.

Ore 10,45. L'iniezione si fa col metodo dell' ipodermoclisi, l'animale è tranquillo.

Ore 11. L'animale è scosso da fremiti muscolari.

Oro 15. Ha aspetto depresso di animale stanco ed ammalato. Porta gli arti posteriori quasi atassici.

27 Novembre. Mangia poco e sta sempre accoccolato.

28 Novembre. Dopo tre giorni di anuria si hanno 140 c.c. di orine che presentano un forte sedimento. Si riscontra albumina ma non zucchero. Ai fianchi presenta delle larghe soluzioni di continuo purulenti, che si lavano abbondantemente.

30 Novembre. Orine dense, sedimento giallastro che contengono albumina ma punto zucchero; le ferite si vanno rimarginando.

5 Dicembre. Il cane è morto nella notte dal 4 al 5.

Necroscopia. Fegato spappolabile, color normale, in diversi punti presenta macchie anemiche estese.

Milza molto oscura, pure con macchie anemiche.

Reni molto anemici, ma si distinguono le due sostanze, friabile, capsula svolgibile.

Intestino, piccole ulceri coperte da muco nell'ultima porzione dell'ileo. Emorragie

sotto mucose. Macchie emorragiche diffuse. Vasi del mesenterio iniettati; le ghiandole ingrossate ipertrofiche con grossa ulcera. Il sangue è coagulato.

Esperienza XXVI.

24 Novembre, ore 14,30. Il succo di muscolo ottenuto il giorno 23 Novembre si inietta una cavia di 287 gr.

L'iniezione è di 10 c.c. ed è fatta nei fianchi.

Ore 14,30. La cavia ha dispnea forte, cammina male ed a malavoglia anche eccitata.

27 Novembre. Sempre aspetto ammalato, non mangia, assume una forma globosa, il pelo irto, toccato cade facilmente.

28 Novembre. Si trova la cavia morta.

Dalla necroscopia si può capire che ci troviamo in presenza dei soliti fenomeni intestinali osservati nelle precedenti esperienze. Grande dilatazione ed iniezione dei vasi addominali, fegato scuro, reni da stasi. Intestino ulcerato in diversi punti.

Esperienza XXVII.

24 Novembre, ore 15. Rana del peso di 23 gr. si iniettano di succo muscolare del giorno 23 c.c. 3.

Non si hanno fenomeni d'importanza.

25 Novembre. Pare un pò irrequieta.

27 » La rana fu trovata morta. Dalla necroscopia non si rileva nulla di anormale. Troviamo il fegato un po' ingrossato.

Esperienza XXVIII.

24 Novembre. Si inietta una rana del peso di 14 gr. con 2 c.c. di succo muscolare di tinca; ma nè immediatamente ne in seguito non ha per nulla reagito, dopo 3 giorni si toglie dall'osservazione.

Dal complesso di queste esperienze risulta che lo siero di sangue di tinca iniettato negli animali superiori in dosi relativamente piccole è tossico. La sua tossicità è diversa nelle diverse specie di animali.

Tra gli animali su cui si esperimentò i cani si dimostrarono i più sensibili; dosi di 1 c.c. su un Kgr. danno già luogo ad avvelenamento grave e l'animale non ritorna che dopo pochi giorni in condizione normale.

Dosi di 2 c.c. per Kgr. possono considerarsi come mortali.

La morte poi avviene rapidamente colla dose di 3 c.c.

La tossicitá diminuice pel coniglio; fenomeni gravi di avvelenamento si hanno solo iniettando 3,3 c.c. per Kgr. di animale.

La morte avviene per dosi di 5 c.c. per Kgr. di animale.

I topi presentano una sensibilità anche minore. Allo dase di 3,25 e 5,8 c.c. per kgr. di animale lo siero non ha quasi azione.

Si osservano fenomeni gravi con dosi di 13 c.c. per Kgr. Si ha la morte per dosi di 19,8 c.c. Kgr.

Le rane presentano una resistenza notevolmente superiore a quella

che ho potuto osservare nei mammiferi. Sono necessari almeno 10 c.c. di siero per uccidere un kgr. di rane. L'azione dello siero si mantiene sensibilmente costante nei diversi animali.

Come per il siero di lampreda, nello avvelenamento acuto da siero di sangue di tinca, sono i fenomeni dovuti al sistema nervoso quelli che richiamano maggiormente l'attenzione. Depressioni, tremiti, scosse muscolari, atassia, paralisi. Non mancano i sintomi di sofferenza da parte dell'apparecchio gastroenterico, vomito, diarrea sanguigna. Ma è nell'avvelenamento subacuto che questi fenomeni si svolgono meglio e pigliano il sopravvento su quelli di ordine nervoso.

La pressione del sangue diminuisce notevolmente e se le dosi di siero impiegato sono un pò rilevanti questa diminuzione è rapidissima, pure non escludendosi che lo siero eserciti un'azione diretta sul cuore, come tendono a dimostrare le esperienze eseguite sulle rane; il rapido abbassarsi della pressione va attribuito in gran parte alla dilatazione vasale ed essenzialmente a quella dei vasi addominali.

Le contrazioni cardiache (nelle rane) diminuiscono di numero e di ampiezza sotto l'azione dello siero ma in modo lento e graduale. La notevole diminuzione della frequenza del polso osservata per dosi un pò alte nei cani può lasciar luogo a credere che lo siero eserciti la sua azione anche sulle terminazioni del vago. Disgraziatamente, come ho già accennato nel corso del lavoro, per mancanza di materiale, si dovettero interrompere le ricerche in proposito.

Sui nervi degli animali a sangue freddo lo siero agisce aumentando per un breve periodo l'eccitabilità, la quale poi va discendendo fino al disotto della norma.

L'eccitabilità del midollo spinale è diminuita; la conducibilità diretta è conservata, ma molto diminuita, mentre cessa rapidamente la conducibilità incrociata.

Il sangue dell'animale iniettato non coagula.

Sui globuli rossi del sangue lo siero di tinca esercita una notevole azione distruggitrice. Questa azione la si può osservare tanto in vitro quanto nell'animale, studiando la resistenza dei globuli prima e dopo l'iniezione del siero.

La resistenza degli eritrociti è diversa nei diversi animali, quanto più essi si mostrano sensibili allo siero, alrettanto minore è la resistenza dei loro globuli all'azione globulicida dello siero stesso.

La temperatura dell'animale iniettato diminuisce subito dopo l'iniezione.

Da parte dell'apparecchio gastro-enterico abbiamo sintomi di sofferenza grave; vomito ripetuto di muco sanguinolento, abbondanti scariche diarroiche, che nei casi gravi diventano pure muco sanguinolenti, per venire poi in qualche caso puramente sanguigne.

Quando l'animale non muore in seguito all'iniezione di siero, dopo un periodo di anuria di una durata costante di circa 3 giorni si ha emissioni di orine albuminuriche contenenti sempre glucosio.

La glicosuria è transitoria, non dura oltre i tre o quattro giorni e cessa contemporaneamente all'albuminuria; bastano dosi molto leggiere di siero per dare glicosuria.

La durata del fenomeno non pare in rapporto colla dose, e si può osservare più volte nello stesso animale ripetendo le iniezioni di siero.

I reperti anatomo-patologici degli animali morti e sacrificati dopo iniezioni di siero presentano una notevole costanza; variano nell'intensità, ma non nella essenza loro.

Lesioni gravi, eccezione fatta per i reperti da iniezione vasale non si hanno che da parte dell'apparecchio gastro-enterico.

Il fegato si presenta constantemente oscuro, congesto, facilmente spappolabile.

Lesioni di maggiore importanza si riscontrano nel pancreas, dove oltre alla grande iniezione vasale, è facile osservare emorragie, essenzialmente al corpo ed alla coda.

Lo stomaco si presenta sempre enormemente iniettato, la mucosa sempre arrossata e talora sede di emorragie puntiformi massimamente alla regione pilorica.

Le lesioni più gravi si riscontrarono lungo tutto il tratto intestinale.

I vasi mesenterici si presentarono sempre molto iniettati; alterate le ghiandole mesenteriche.

Nella mucosa intestinale si osservarono alterazioni varie.

Essa era sempre tumefatta, si presentava in tutti i gradi dell'iperemia. ed era ricoperta da una spessa patina; si osservano ulceri circondate da aloni emorragici.

La sede di predilezione e dove questi fatti erano in grande evidenza erano la regione pilorica dello stomaco, il tenue, massimamente nell'ultima porzione, ed il retto.

Le emorragie erano poi numerossime, abbastanza estese, e il più delle volte puntiformi.

La milza non si trovò mai ingrossata; qualche volta era oscura, congesta.

Nei reni non si ebbero in genere alterazioni importanti, per lo più erano congesti, reni da stasi.

Le poche iniezioni praticate con succo muscolare di tinca, ci danno un quadro fenomenologico molto simile a quello che si ottiene iniettando lo siero di sangue.

Importante è il fatto che la tossicità di questo succo muscolare è molto bassa, inferiore non solo allo siero di sangue dello stesso animale, ma, ed è ciò che essenzialmente mi preme di far notare, molto inferiore alla tossicità dei succhi dei'muscoli di diversi animali, e dei succhi dei diversi organi riscontrati dagli autori che si occuparon di questo argomento. (FOA e PELLACANI (1), PELLACANI (2), VASSALE e SACCHI (3), VASSALE e ROSSI (4).)

Sento il dovere terminando questo mio lavoro di ringraziare il prof. P. GIACOSA per i consigli dei quali sempre mi fu largo, e specialmente il prof. L. SCOFONE che tanto amorevolmente mi fu sapiente guida e forte aiuto durante tutto il corso delle esperienze, e tutti i miei compagni di laboratorio che mai mi negarono la loro cooperazione.

(1) FOA e PELLACANI : *Sul fermento fibrinogeno e sulle azioni tossiche esercitate da alcuni organi freschi*. Archivio per le Scienze mediche, vol. VII, pag. 159.

(2) PELLACANI : *Intorno agli effetti tossici delle diluzioni acquose degli organi freschi introdotte nell'organismo di alcuni animali*. Archivio per le scienze mediche, vol. III, n. 24.

(3) VASSALE e SACCHI : *Sulla tossicità dei tessuti scottati*. Riforma medica, 1893, vol. 4.

(4) VASSALE e ROSSI : *Succo dei muscoli affaticati*. Rivista sperimentale di freniatria e medicina legale. Reggio Emilia, 1893, fascic. 3.

Laboratorio di Farmacologia e Iatrochimica della R. Università di Torino (Diretto dal Prof. P. Giacosa).

Sulla pretesa volatilità del calomelano alla temperatura di 37°. Potere riduttore dei tessuti animali sul calomelano e sugli altri composti mercurosi

ESPERIENZE DEL

Dott. Marco SOAVE,
Assistente.

In un lavoro « Sull'Assorbimento del Mercurio attraverso la Pelle » il Dott. G. Piccardi (1) si preoccupa di vedere se « il calomelano o mescolato ad un eccipiente, grassoso, o sospeso nella traumaticina, tenuto per un certo tempo alla temperatura del corpo umano, dia luogo a sviluppo di vapori mercuriali ».

L'A. si serve nelle sue osservazioni della nota reazione del mercurio sul cloruro d'oro; e cioè che i vapori mercuriali, venendo a contatto con una goccia di cloruro d'oro posta su un pezzo di porcellana, riducono l'oro formando delle macchie, linee o circoli violetti, bleu o rosei e, se sono abbondanti, sottili granuli di oro lucente. Su questa reazione è fondato il metodo di ricerca del mercurio nelle urine del Brugnatelli.

Il Piccardi opera nel modo seguente : in tre scatole di vetro a chiusura ermetica pone rispettivamente; nella prima accanto alla porcellana col cloruro d'oro, un vetrino da orologio contenente mercurio metallico; nella seconda un vetrino con calomelano in polvere; nella terza che doveva servire di controllo, soltanto il pezzo di porcellana con una goccia di cloruro d'oro.

(1) Giornale Italiano delle malattie Veneree e della Pelle. Fasc. VI. 1898.

Le tre scatole sono poste in termostato alla temperatura di 37° ed esaminate dopo mezz'ora.

La reazione data dal calomelano non poteva essere più *caratteristica ed era intensa presso a poco come quella del mercurio metallico,* mentre nella terza scatola il cloruro d'oro conservava perfettamente la sua colorazione gialla.

Egli ripete l'esperienza per la pomata mercuriale (lp. di Hg per 3 di sugna); per la pomata al calomelano (lp. di calomelano per 4 di sugna); per il calomelano in traumaticina (lp. di calomelano su 10 di traumaticina). Le sostanze erano distese su vetrini porta-oggetti e in tal modo collocate accanto al cloruro d'oro e tenute un tempo eguale nel termostato.

Anche qui la reazione è stata carateristica e costante e per ordine di intensità veniva prima quella prodotta dall'unguento mercuriale, poi quella della pomata al calomelano, *con poca differenza dalla prima,* infine quella del calomelano e traumaticina, alquanto più debole delle precedenti.

Dimostrato così che, tanto dalla pomata al calomelano, come dalla sospensione di calomelano e traumaticina, alla temperatura del corpo umano possono sprigionarsi *vapori mercuriali quasi come dall'unguento mercuriale,* l'A. passa alle esperienze cliniche su ammalati affetti da manifestazioni oculari di sifilide. Le esperienze sono eseguite nella clinica oculistica di TORINO.

In una prima serie di esperienze, sull'avambraccio di alcuni pazienti e direttamente sulla cute viene spalmato rispettivamente l'unguento mercuriale e l'unguento al calomelano in uno strato dello spessore di un soldo, applicandovi sopra uno strato di garza; in altri si pennelleggia tutta la superficie dell'avambraccio con calomelano e traumaticina. In tutti poi la medicazione veniva chiusa ermeticamente con un sacco di caucciù che si allacciava con una benda al di sopra dell'avambraccio, in modo che fosse assolutamente impossibile la fuoruscita di vapori mercuriali.

Per i pazienti della seconda serie i preparati venivano spalmati fra due strati di garza e si applicavano su un doppio manicotto di fil di ferro, il quale impediva in modo assoluto il contatto della medicazione con la pelle. Il tutto veniva al solito ricoperto dal sacco impermeabile.

Le applicazioni venivano fatte alla sera, mentre gli ammalati andavano a letto e nell'ambiente non esistevano in modo assoluto vapori mercuriali; e per assicurarsi di ció l'A. aveva cura di porre sul tavolino da notte accanto agli ammalati, il pezzo di pocellana con una goccia di cloruro d'oro.

L'A. praticava la ricerca del mercurio nelle urine degli ammalati prima di cominciare le esperienze, tutti i giorni consecutivi durante le

applicazioni, e in qualche caso ancora per un certo tempo dopo le applicazioni.

E qui l'A. descrive brevemente alcuni fra i metodi abitualmente impiegati in questo genere di ricerche, e preferiti dai clinici, perchè facilmente praticabili, rapidi e dotati di una grande sensibilità: Metodo di ALMEN modificato da SCHILBERG, metodo di BRUGNATELLI, metodo di JOLLES.

In tutti i casi, e coi metodi sopraccennati, egli riesce a dimostrare la presenza del mercurio nelle urine dei pazienti, *già dopo la prima e la seconda applicazione.*

Il risultato dell'esame chimico era poi confermato dai risultati terapeutici favorevoli che si osservavano negli ammalati sottoposti ai diversi trattamenti.

L'A. conclude quindi che « *il calomelano evapora alla temperatura di 37°, presso a poco come il mercurio metallico; esso quindi sotto forma di vapore, sia attraverso alla cute sia per la via polmonare, può penetrare nell'organismo* » (1).

Il lavoro dell dott. PICCARDI che ho riassunto alquanto distesamente mi veniva comunicato mentre io stavo esaminando, per preghiera del Dott. RINALDO BOVERO, campioni di urine di individui sottoposti a cure mercuriali, talora molto energiche; e le analisi già fatte erano molto numerose.

Il metodo da me impiegato era quello classico di FRESENIUS-BABO, di distruzione cioè della sostanza organica col cloro nascente ($KClO_3 + HCl$) e precipitazione con corrente di acido solfidrico; metodo universalmente addottato nelle analisi chimico-legali per la ricerca dei veleni metallici, in presenza di sostanza organica.

In qualche esperienza in bianco, nella quale venne aggiunto all'urina del sublimato corrosivo, nella proporzione di milligrammi 1 per litro (corrispondente a milligrammi 0,7 di metallo) la presenza del mercurio ha potuto, mediante tale procedimento, essere dimostrata con tutta evidenza; ciò che dimostra che si possono riconoscere anche nell'urina traccie minime di mercurio.

Nelle analisi delle urine in esame si procedeva su quantità che potevano variare da 500 a 1000 a 1500 fino a 2000 c.c. Comparativamente

(1) Come si vede l'A. parla ora di vapori mercuriali che si sprigionano quasi come dall'unguento mercuriale, ora di calomelano che si evapora come il mercurio metallico; le due espressioni avrebbero dunque per il D. PICCARDI lo stesso significato, benchè si tratti in un caso di vapori di Hg, nell'altro di ipotetici vapori di $Hg_2 Cl_2$.

si faceva, il più delle volte, anche l'esame coi metodi sopra menzionati, che chiamerò clinici, perchè adottati nelle cliniche. Prima della analisi, le urine si lasciavano sedimentare per l'esame microscopico e si saggiavano per la ricerca dell'albumina.

Dal diario del dott. BOVERO risulta che le urine esaminate appartenevano ad individui sifilitici, trattati coi più svariati metodi (frizioni mercuriali, frizioni di calomelano, iniezioni di sublimato, di calomelano, di salicilato di mercurio, cura interna con protojoduro di mercurio, etc.) in epoche più o meno avanzate di cura, cura condotta in genere coi migliori esiti terapeutici, ad eccezione di un caso (sifilide secondaria) nel quale, pochi giorni dopo la 40ª iniezione di sublimato, si ebbe un accesso di sifilide cerebrale gravissimo. Si noti che le urine di questo individuo, esaminate dopo la 30ª iniezione di sublimato, avevano dato una spiccatissima reazione di mercurio; precedentemente non erano state analizzate.

Fatte poche eccezioni, le urine analizzate tanto col processo FRESENIUS-BABO come coi processi clinici dimostrarono di non contenere traccia di mercurio; contrariamente ai risultati ottenuti dalla maggioranza dei Clinici, compreso il dott. PICCARDI, i quali affermano che il mercurio si può svelare nelle urine, già dopo la prima e la seconda applicazione terapeutica di composti mercuriali.

Questo fatto e considerazioni di altra natura hanno indotto il dott. GOLA, allora allievo dell'Istituto e che gentilmente mi coadiuvava nelle analisi, a studiare più a fondo e sistematicamente la questione del comportamento del mercurio nell'organismo.

Il lavoro del GOLA che si sta ora pubblicando(1), ricco di esperienze sugli animali e sull'uomo, studia innanzi tutto la localizzazione del mercurio nei diversi organi in seguito ad avvelenamento acuto per iniezione e per via gastrica; per avvelenamento subacuto per via polmonare; avvelenamento lento per iniezioni. E qui mi piace notare che l'A. riesce a dimostrare che il mercurio si trova localizzato nella parte nucleare dei tessuti, fatto quasi contemporaneamente confermato da altri autori in Francia(2).

Delle vie di eliminazione è specialmente studiata quella per le orine e quella per le feci, come pure sono riferite alcune esperienze sulla questione del passaggio del mercurio nel feto.

---

(1) Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. VII, fasc. III et IV.

(2) H. STASSANO : Comptes rendus, T. CXXX, p. 1780 (25 Giugnio 1900); T. CXXXI, p. 72 (2 Luglio 1900).

Nel lavoro è riassunta e citata molto accuratamente tutta la letteratura dell'argomento.

Il Gola si è servito nelle sue ricerche esclusivamente del metodo FRESENSIUS-BABO sopra menzionato, il quale del resto era il solo che si prestasse per le sue svariate ricerche sulle orine, sui tessuti, sulle feci etc.

Più o meno puro il cloruro mercuroso è un prodotto usato da molto tempo in medicina sotto il nome di calomelano. Pare sia stato ottenuto da OSWALD CROLL nel 1608 e da BEGUIN nel 1609. H. DAWY per primo (1809-1810) ne determina la natura e la composizione chimica e molti autori si occupano in seguito di tale composto, senza che venga mai fatto cenno della sua capacità ad evaporare a bassa temperatura. Nè di questa proprietà si trova menzione nei trattati e nelle enciclopedie di chimica.

La questione se al cloruro mercuroso convenisse la formola HgCl ovvero Hg_2Cl_2 è stata per molto tempo discussa. Ammettevano alcuni autori che il calomelano evaporandosi (s'intende a temperatura elevata) non subisse dissociazione di sorta, mentre altri asserivano che esso si scinde in $Hg + HgCl^2$. Il valore della densità di vapore su cui non vi era disacordo, poteva corrispondere tanto ad HgCl quanto ad $Hg + HgCl_2$. Anche nei lavori dove sono registrate le ricerche di questa natura, non si parla mai della capacità del calomelano di evaporare a bassa temperatura.

WALTER HARRIS e VICTOR MEYER hanno fatto anzi, durante il corso delle loro esperienze sull'argomento sopra accennato, numerose determinazioni aventi lo scopo di stabilire la rapidità colla quale il calomelano alle diverse temperature si volatilizza.

Operavano, riscaldando un tubo di vetro contenente il calomelano in bagno apposito a temperatura costante per 5 minuti, lasciavano raffreddare, tagliavano la parte superiore del tubo e pesavano il calomelano depositato sulle pareti. Gli A. riferiscono i valori trovati non come assoluti ma come molto approssimativi; a 125° la sostanza volatilizzatasi è uguale a o milligr.

a 150°	essa	corrisponde	a 2	milligrammi
a 175°	»	»	a 4	»
a 200°	»	»	a 8	»

e così via con proporzione crescente col crescere della temperatura (1).

Ho voluto tuttavia ripetere le esperienze del PICCARDI operando nelle condizioni da lui indicate. Distendevo cioè sul fondo di apposite scatole di vetro, capaci di essere ermeticamente chiuse, uno strato di calomelano

(1) Berichte d. D. chem. Gesellschaft. Jahrg. XXVII, p. 1482.

in polvere; un piccolo trepiede in vetro sorreggeva un pezzo di porcellana, sulla quale veniva posta una goccia di soluzione di cloruro d'oro.

Così preparate e chiuse, le scatole erano portate in termostato a 37° fuori dell'influenza della luce. L'esperimento veniva talora prolungato per molte ore e in questo caso, occorrendo, si sostituiva sul pezzo di porcellana l'acqua evaporatasi, in modo da ridisciogliere il residuo cristallino di cloruro d'oro.

Ogni volta era fatta contemporaneamente una prova in bianco, mettendo nello stesso termostato e per un tempo eguale, una scatola vuota dove veniva collocato il pezzo di porcellana colla soluzione di cloruro d'oro.

Le numerose prove così eseguite hanno dato costantemente lo stesso *risultato negativo,* in quanto chè non *si ebbe mai traccia di riduzione del cloruro d'oro.*

La soluzione di cloruro d'oro impiegata era all' 1 %; il calomelano purissimo, preparato appositamente da me col metodo indicato dalla Pharm. Uff., per riduzione del bicloruro di mercurio mediante l'anidride solforosa; lavato e seccato accuratamente all'oscuro e a bassa temperatura.

Il calomelano del commercio è spesse volte impuro per la presenza di mercurio metallico, e ciò per difetto di preparazione, se ottenuto ad esempio per sublimazione dalla miscela di cloruro mercurico e mercurio; o perchè mal conservato, specialmente se non completamente secco e al riparo dalla luce:

$$Hg_2Cl_2 = HgCl_2 + Hg.$$

Qualche campione espressamente da me esaminato conteneva traccie appena svelabili di mercurio metallico: qualche altro campione ne conteneva quantità più rilevanti, e in questo caso invece di essere perfettamente bianco aveva aspetto grigiastro.

I pezzi di porcellana sulla quale veniva posto il cloruro d'oro erano purificati mantenendoli immersi in una soluzione di acido cromico; immediatamente prima dell'uso, si lavavano con acqua distillata e si calcinavano, in modo da distruggere ogni traccia di sostanza organica che potesse esservi aderente.

È nota infatti la facilità colla quale il cloruro d'oro può essere ridotto e alterato da un numero grande di sostanze organiche: alterazione che è resa anche più energica dall'azione concomitante della luce.

È probabile che il D. PICCARDI non si sia preoccupato di eliminare tutte queste cause di errore alle quali ho accennato e che ad esempio, egli si sia servito senz'altro dei preparati commerciali: il che spiega anche i

risultati analoghi ottenuti nelle cliniche e dovuti spesso a insufficiente preparazione chimica.

Ho accennato precedentemente alla alterazione spontanea del calomelano per la quale esso si scinde in $HgCl_2$ e Hg quando non sia conservato convenientemente al riparo della luce specialmente. È la stessa dissociazione che subisce quando sia ripetutamente sublimato o fatto bollire con acqua o con alcool o lasciato in contatto per lungo tempo con alcune sostanze organiche, quali ad esempio, lo zucchero di canna, come puó avvenire in alcune preparazioni farmaceutiche speciali, massime se in presenza di umidità.

Ho giudicato conveniente per conseguenza di ripetere le esperienze nel modo gia descritto, anche sulla pomata al calomelano : era da vedersi se il calomelano nelle condizioni speciali nelle quali si trova, finissimamente diviso in contatto intimo colla materia grassa, non potesse facilmente alterarsi dando appunto vapori mercuriali così come afferma il PICCARDI.

Alcune esperienze vennero fatte con pomate al calomelano (10—20 °/₀) preparate con sugna, depurata appositamente da me in laboratorio : altre con pomate allo stesso titolo e fatte preparare alla farmacia MASINO di questa città(1).

Le pomate erano impiegate per lo esperimento talora allo stato fresco, talora dopo 15—20—30 giorni da che erano state confezionate. Si distendevano sul fondo delle scatole di vetro, dove erano pure collocati i soliti pezzi di porcellana con il cloruro d'oro e che chiuse ermeticamente si mantenevano poi in termostato per molte ore consecutive alla temperatura di 37°, che era sufficiente a fondere in uno strato omogeneo le pomate stesse.

Contemporaneamente si facevano le prove in bianco mettendo in termostato scatole con semplice sugna depurata e altre col solo pezzo di porcellana, sul quale stava la soluzione di cloruro d'oro.

In tutti i casi e per quanto si prolungasse l'esperimento *non si ebbe mai traccia di riduzione nel cloruro d'oro;* l'aspetto delle macchie era perfettamente uguale, tanto nelle prove colle pomate al calomelano, come nelle prove colla sugna depurata, o in quelle dove non erano contenuti nelle scatole altro che i pezzi di porcellana col cloruro d'oro.

La sostanza grassa delle usuali pomate al calomelano *non ne provoca*

(1) Mi piace quì ricordare a titolo di onore che il calomelano fornitomi in questa circostanza dalla Regia Farmacia MASINO corrispondeva perfettamente a tutti i caratteri di purezza richiesti.

dunque la decomposizione : esso non dà, in queste circostanze, traccia di vapori mercuriali e quindi i risultati terapeutici favorevoli segnalati dal PICCARDI *debbono ascriversi a mercurio entrato in circolo per altro mecanesimo.*

È noto da molto tempo che i tessuti animali durante la vita o *in vitro* sono capaci di provocare in corpi ben definiti e stabili delle modificazioni profonde quali si possono avere soltanto in seguito all'azione di agenti chimici o fisici più o meno energici.

Un infuso fresco di pancreas sdoppia la salicina, facendole assorbire una molecola di acqua, in glucosio e saligenina, e allo stesso modo provoca la decomposizione dell'amigdalina in glucosio, aldeide benzoica e acido cianidrico.

I lavori di NENCKI e della sua scuola hanno dimostrato che gli eteri dei vari fenoli, dei quali è tipo il salolo, sono facilmente decomposti anche all'infuori dell'organismo, dai varii tessuti, dal pancreas, dal fegato, dai muscoli, dalla mucosa intestinalo e dello stomaco etc.

La stessa decomposizione subiscono come ho dimostrato io stesso(1) l'anisato di fenolo, il carbonato di β naftolo, il carbonato di eugenolo, il carbonato di guaiacolo e il carbonato di fenolo; è notevole che, contrariamente a quanto succede per i carbonati metallici, questi carbonati aromatici, resistono invece agli acidi minerali anche concentrati.

A. GAUTIER, BOKORNY, BINZ hanno dimostrato che i tessuti animali possono ridurre *in vitro* l'acido arsenico, delle soluzioni diluite di acido solfoindigotico, possono trasformare i iodati, i bromati alcalini in ioduri e bromuri, etc. E. ABELOUS ed G. GERARD provano che anche i nitrati alcalini, nitrato di potassio, nitrato di ammonio, possono essere ridotti in nitriti; che il bleu di metilene può essere decolorato e che è possibile avere dell'aldeide buttirrica a spese dell'acido butirrico; essi dimostrano pure nei tessuti animali e precisamente nel rene del cavallo, la proprietà inversa, quella di ossidare cioè i nitriti in nitrati (2).

Si tratti di azione idrolittica, riducente od ossidante, queste attività speciali dei tessuti animali (e vegetali) sono dovute, come sapiamo oramai, alla presenza di fermenti solubili, analoghi a quelli più comunemente noti, capaci ad esempio, di trasformare l'amido in zucchero o l'albumina in peptoni o di saponificare i grassi.

(1) SOAVE : *Nota sul comportamento nell'organismo di alcuni eteri aromatici.* Gior. R. Academia di Medicina di Torino Anno LIII, p. 927. In questo lavoro è citata la letteratura dei lavori di NENCKI e suoi allievi.

(2) C. r. T. CXXVIII, p. 319, 687, 1043; T. CXXIX, p. 56, 164, 1023.

Avendone l'opportunità ho creduto conveniente fare alcune esperienze per studiare appunto l'azione dei tessuti animali sul calomelano; e poichè avevo stabilito che la pomata al calomelano non dà traccia di vapori riduttori del cloruro d'oro, mi sono servito dello stesso preparato e dello stesso modo di sperimentare anche nelle prime prove coi tessuti animali.

Metto in termostato a 37° tre delle solite scatole di vetro; l'una contiene distesa sul fondo 10 gr. di pomata al calomelano al 10 %; la seconda contiene 10 gr. di pomata al sublimato corrosivo pure al 10 %; la terza contiene 10 gr. della sugna depurata colla quale si erano confezionate le pomate stesse. In ogni scatola, sorretto dal trepiede di vetro, era il solito pezzo di porcellana colla solita goccia di cloruro d'oro.

L'aspetto della macchia di cloruro d'oro, dopo 24 ore, è perfettamente uguale nelle singole prove, vale a dire non si nota in nessuna di esse traccia di riduzione.

A questo punto s'introduce in ognuno dei vasi, mescolandoli intimamente colla pomata, del tessuto muscolare, tolto dalla coscia di un coniglio appena ucciso. La sostanza è finamente triturata e se ne impiegano gr. 5 per vaso. Si rinnova la soluzione di cloruro d'oro sui singoli pezzi di porcellana e si rimette il tutto nel termostato.

Dopo tre ore è già visibile una alterazione insolita nel cloruro d'oro della scatola contenente la pomata al calomelano : l'alterazione va via aumentando di intensità e dopo 24 ore si osserva la formazione di una vera polvere nero violacea, specialmente al margine della macchia.

Il cloruro d'oro della scatola contenente la pomata al sublimato è perfettamente inalterato, come pure quello della prova in bianco colla sugna depurata.

Una seconda prova ripetuta colle stesse norme sopra descritte dà il medesimo risultato.

La presenza del tessuto muscolare nella pomata al calomelano provoca dunque delle modificazioni tali per cui si mettono in libertà prodotti volatili, capaci di ridurre intensamente il cloruro d'oro.

Si trattava ora di accertare se il fatto fosse dovuto a fenomeni di riduzione, per i quali il calomelano desse origine a mercurio metallico.

Modifico quindi il modo di esperimento, introducendo gr. 20 della pomata al calomelano, in una boccetta Erlenmeyer a fondo largo, della capacità di 150 c.c. all'incirca.

Chiudo la bocca della boccetta con tappo di sughero al quale è innestata una laminetta d'oro che viene ad essere così sospesa nella parte centrale della boccetta stessa,

Una seconda boccetta è preparata nello stesso modo pure con pomata al calomelano, e finalmente una terza con sugna depurata.

Le tre boccette sono poste in termostato. Dopo 24 ore le laminette d'oro non presentavano traccia alcuna di alterazione.

In una delle boccette (*a*) contenente la pomata al calomelano e in quella della sugna depurata (*b*) introduco allora del tessuto muscolare finamente triturato, tolto come nel caso precedente dalla coscia di un coniglio. L'altra boccetta (*c*) con pomata al calomelano doveva servire come termine di confronto ed è rimessa tal quale, quindi, in termostato insieme con le due prime.

Dopo 4 ore da che si è iniziata l'esperienza, sulla lamina d'oro della boccia (*a*) contenente la pomata al calomelano mescolata col tessuto muscolare, sono evidenti i segni di un principio di amalgamazione, con macchie bianco grigie-sparse qua e là; dopo 16 ore l'amalgamazione si è estesa a tutta la porzione inferiore della lamina che è completamente bianca.

Le lamine delle altre due boccie invece continuano a mantenersi assolutamente inalterate.

La laminetta d'oro amalgamata, riscaldata cautamente in un tubetto di vetro chiuso ai due capi, da abbondanti goccioline di mercurio metallico, riconoscibili facilmente con una lente di ingrandimento, e radunate nella parte del tubo non riscaldato.

Il contenuto della boccia (*a*) (pomata al calomelano e tessuto muscolare) lo tratto ripetutamente con etere in modo da asportare quasi completamente la materia grassa. Il residuo, composto quasi esclusivamente di tessuto muscolare e che non presentava traccia di alterazione, lo tratto pure ripetutamente con acqua fredda, filtro e sul liquido, svaporato, procedo alla ricerca del mercurio, distruggendo la sostanza organica con cloro e precipitando poi il mercurio con la corrente di acido solfidrico. Il risultato è positivo e la presenza del mercurio è svelata in modo assai evidente colle reazioni speciali del mercurio stesso.

Nell'etere che ha servito alla estrazione della materia grassa della pomata non si è trovato traccia di mercurio.

Questa esperienza prova che il calomelano per azione della sostanza organica si transformò in un composto che è solubile in acqua e che è probabilmente cloruro mercurio $HgCl_2$. Se si sia prima formato albuminato di mercurio e questo sia ripassato in soluzione acquosa forse sotto l'influenza del cloruro sodico dei tessuti è ciò che in questo caso non potei decidere.

Tralascio per brevità la descrizione particolareggiata delle altre esperienze, condotte analogamente a quelle più sopra descritte. La mucosa gastrica, la mucosa intestinale, il fegato, il polmone, il rene, decompongono più o meno energicamente il calomelano così come fa il tessuto muscolare. Lo stesso si dica dell'albumina fresca : in una esperienza colla albumina d'uovo liquida, la amalgamazione della lamina d'oro era già evidente dopo 2 ore e marcatissima dopo 5 ore; colla stessa albumina coagulata, la amalgamazione era appena percettibile dopo 9 ore da che si era iniziata l'esperienza.

Anche il sangue decompone allo stesso modo il calomelano; agisce più rapidamente e più intensamente il sangue defibrinato. In una esperienza con sangue intiero tolto direttamente dalla vena di un cane, la amalgamazione della lamina d'oro non incominciò ad essere visibile, anche qui prima di 9 ore, mentre era evidente, dopo 3 ore, nella boccetta contenente lo stesso sangue defibrinato.

Parallelamente alle esperienze con calomelano erano fatte le esperienze con sublimato, le quali hanno dato constantemente risultato negativo, così come si ebbe nella esperienza più sopra ricordata, dove come reagente era ancora impiegato il cloruro d'oro.. Con o senza la presenza di tessuti animali, non si ebbe mai traccia di amalgamazione sulle lamine d'oro nelle prove instituite col cloruro mercurico.

Invece delle solite boccette ERLENMEYER nelle quali la laminetta d'oro era sospesa mediante il tappo di chiusura, molte volte l'esperienza era modificata nel modo seguente : Si metteva in termostato un matraccio di vetro della capacità di 500 c.c. all'incirca, contenente il calomelano in polvere o la pomata, con o senza la presenza di tessuto animale, su cui si voleva sperimentare. Il matraccio era chiuso con tappo a due fori attraversati da due tubi di vetro piegati ad angolo retto e dei quali uno arrivava nel matraccio fino alla parte mediana di esso. Le porzioni orrizzontali dei tubi di vetro, per convenienti aperture nel coperchio del termostato, venivano all'esterno.

Era così possibile far passare mediante un aspiratore attraverso al pallone contenente la sostanza in esperimento una lenta e continua corrente d'aria.

Questa, prima di arrivare al matraccio, veniva purificata facendola attraversare due boccie, ripiene, la prima, di soluzione concentrata di potassa caustica, la seconda, di potassa caustica a bastoncini.

All'uscita dal matraccio l'aria incontrava nella porzione orizzontale

del tubo di vetro, tre lamine d'oro disposte l'una successivamente all'altra, e quindi altre due boccie con potassa caustica purissima, la prima a bastoncini, la seconda in soluzione al 30 %.

Questa disposizione permetteva di accertare se, oltre ai vapori mercuriali che si amalgamavano sulle lamine d'oro, si metteva in libertà durante l'esperienza, qualche composto volatile di mercurio e in quale stato di ossidazione. I composti al massimo sarebbero stati trasformati dalla potassa in ossido giallo di mercurio HgO; i composti al minimo in ossido nero Hg_2O.

Gr. 40 di pomata al calomelano rimangono per due giorni consecutivi nel termostato che segna 38° e passano durante questo periodo di tempo litri 48 di aria, senza che si abbia traccia di amalgamazione sulle lamine d'oro. Si interrompe a questo punto l'esperienza e si introducono nel pallone gr. 20 di tessuto muscolare finamente triturato. Ripresa l'esperienza, si trova dopo 24 ore, nel quale tempo erano passati 20 litri di aria, che la prima delle lamine d'oro era marcatamente amalgamata specialmente nella parte interna, mentre non si aveva traccia di amalgamazione sulla superficie in contatto col vetro. Dopo 48 ore, la amalgamazione si era fatta anche più intensa, e questa volta con traccie visibili anche sulla superficie esterna. La seconda delle lamine d'oro non aveva quasi traccia di amalgamazione.

Il colore bianchissimo della potassa solida in pezzi non è menomamente alterato e così non è alterato il colore della soluzione di potassa della seconda boccia : l'una e l'altra si dimostrano assolutamente esenti da traccie di cloro.

Gr. 30 di calomelano in polvere, perfettamente secco non danno, dopo 3 giorni, traccia di amalgamazione e non alterano menomamente la potassa caustica. Vi si aggiungono a questo punto 100 c.c. di acqua distillata e si riprende l'esperienza. Dopo 24 ore, la prima lamina d'oro dà segni evidenti di amalgamazione, la quale non progredisce anche prolungando per 3 giorni consecutivi l'esperimento. La potassa caustica non è punto alterata e non dà reazione di cloro.

Si introducono a questo punto nel pallone gr. 20 di tessuto muscolare finamente diviso e si toglie la prima delle lamine d'oro che porta, come si disse, traccie di amalgamazione. Dopo 12 ore da che l'esperienza è ripresa, è ricomparsa la amalgamazione già molto sensibile sulla lamina d'oro, amalgamazione che si fa via via più intensa, senza che anche qui si abbiano traccie di alterazioni nella potassa caustica : questa esaminata al

finire della esperienza, dopo 48 ore, dimostra di essere affatto libera di cloro e di non contenere traccia di mercurio.

Degli altri composti mercurosi, l'ossido, il nitrato e il joduro, danno amalgamazione della lamina d'oro tanto allo stato puro, come sotto forma di pomata (sugna gr. 15, composti di mercurio gr. 1,5); la presenza dei tessuti animali ne facilita la decomposizione e la amalgamazione della lamina d'oro compare molto più rapidamente e si fa molto più intensa.

Il solfato mercuroso invece non dà traccia di amalgamazione della lamina d'oro, anche se sotto forma di pomata : l'aggiunta dei tessuti animali, però ne provoca la scomposizione così come avviene per il calomelano e la amalgamazione della lamina è gia evidente dopo poche ore.

I composti mercurosi per le esperienze alle quali ho qui fatto appena cenno, sono stati anch'essi preparati espressamente da me.

Lo studio della attività speciale dei tessuti animali di provocare decomposizioni e trasformazioni analoghe a quelle che hanno luogo per i sali mercurosi è certamente della massima importanza. Spero di poter ritornare con altri intendimenti sull'argomento che ha dato origine alle presenti esperienze dalle quali risulta che il calomelano tanto in polvere, come sotto forma di pomata, non evapora alla temperatura di 37° e non dà traccia di vapori mercuriali.

I tessuti animali riducono tutti, più o meno energicamente, il calomelano, dando origine a vapori di mercurio metallico, capaci di amalgamare la lamina d'oro : nello stesso modo sono ridotti gli altri composti mercurosi, e cioè l'ossido, il nitrato, il joduro e il solfato mercuroso.

Questa azione riduttrice dei tessuti è nulla per il cloruro mercurico.

Luglio, 1900.

Aus dem pharmakologischen Institute der Universität Breslau.
(Dir. Prof. W. Filehne.)

Zur Theorie der Narkose.

Eine vergleichende Untersuchung über die Wirkungen des Acetaldehyds und Chlorals, des Methans und seiner Chlorderivate.

von

Privatdocent Dr H. KIONKA.

(Hierzu 2 Abbildungen.)

I. — Acetaldehyd und Chloral.

Das *Acetaldehyd* wurde bereits im Jahre 1848, also bald nach der Entdeckung von Aether, Chloroform, etc., von Poggiale (1) als wirksames Anaestheticum anerkannt und empfohlen und noch in demselben Jahre von Simpson (2) beim Menschen angewandt. Die Narkose trat nach 2 Minuten dauernder Inhalation bei dem einen Individuum ein, bei weiteren 4 Personen musste die Inhalation des Acetaldehyds vor Eintritt der Anaesthesie unterbrochen werden, da sich Athemnoth mit beängstigendem Druckgefühl auf der Brust und heftiger Husten einstellten. Ebensolche Erscheinungen zeigten sich auch bei der erst erwähnten Person nach ihrem Erwachen aus der 2 bis 3 Minuten andauernden Narkose.

Es schien mir interessant die narkotisierende Wirkung dieser Substanz noch einmal am Thier zu prüfen und sie bei dieser Gelegenheit mit der ihres so vielfach studierten Chlorsubstitutionsproduktes, des Chlorals (Chloralhydrats), zu vergleichen, welches sich von ihm ja nur durch das

(1) A. Poggiale : Comptes rendus, XXVI, p. 337.

(2) Simpson : Monthly journal of med. sciences. April 1848.

Eintreten der 3 Chloratome statt 3 H-Atomen im Molekül unterscheidet. Sollte das Chloralhydrat seine narkotisierenden Fähigkeiten hauptsächlich der Anwesenheit der Chloratome verdanken, wie es ja von mancher Seite, z. B. für andere gebräuchliche Halogenverbindungen der Fettsäurereihe angenommen wird, so musste bei einem Vergleich der zum Eintritt der Narkose nothwendigen Gabengrössen bezogen auf die Molekulargewichte das (nicht gechlorte) Acetaldehyd dem Chloral bedeutend nachstehen.

Das Molekulargewicht des Acetaldehyds ($CH_3.COH$) beträgt 43,9, das des Chloralhydrats ($CCl_3.COH + H_2O$) 165,97, wovon 17,96 auf das hinzugetretene Wassermolekül und 107,11 auf die 3 Chloratome kommen. Es entsprechen also 100 gr. Chloralhydrat nur 24,64 gr. Aldehyd. Käme dem reinen Acetaldehyd eine gleiche — von dem Einfluss der Chloratome unabhängige — narkotisierende Wirkung zu wie dem Chloralhydrat, so müssten sich die in gleichem Grade narkotisierenden Dosen beider Substanzen in Gewichtsmengen ausgedrückt zu einander verhalten wie 100 : 24,64 d. h. abgerundet wie 4 : 1. Mit anderen Worten: 1/4 gr. Acetaldehyd müsste ungefähr so betäubend wirken, wie 1 gr. Chloralhydrat — die Wirkungen beider qualitativ als gleich vorausgesetzt. Wir werden allerdings sehen, dass eine solche Voraussetzung nur mit grosser Vorsicht gemacht werden darf.

Es war also meine Aufgabe für beide Substanzen die niedrigsten Gabengrössen festzustellen, welche bei gleich grossen Thieren derselben Art unter auch sonst gleichen Bedingungen (Applicationsart etc.) eine Narkose von ganz bestimmter Tiefe hervorrufen. Selbstverständlich musste ich diese Frage beantworten ohne Rücksicht auf die Art des Eintritts, des Verlaufs und der Dauer der Narkose und sonstige Erscheinungen. Es war von vornherein klar, dass zwei schon in ihrem physikalischen Verhalten so verschiedenartige Substanzen wie das flüssige, flüchtige, schon bei 21° siedende Acetaldehyd und das feste, cristallisierende Chloralhydrat auch in ihren Wirkungen grosse Unterschiede zeigen mussten.

Die Wirkungen des Acetaldehyds.

Während das Chloralhydrat ein pharmakologisch sehr gut untersuchter Körper ist, sind unsere Kenntnisse über die Wirkungsweise des Acetaldehyds bisher nur recht spärliche. Aus den oben schon citierten Arbeiten von POGGIALE und SIMPSON und einigen späteren Untersuchungen von LALLEMEND, PERRIN und DYROY(1) und von ALBERTONI und PIVENTI(2)

(1) LALLEMEND, PERRIN et DYROY : *Du rôle de l'alcool*, etc. Paris, 1869.

(2) ALBERTONI et PIVENTI : Medicin. Centralbl., 1888, S. 461.

wissen wir, dass ausser der narkotisierenden Wirkung dem Mittel eine die Herzthätigkeit leicht erregende, die Athmung zunächst beschleunigende, später lähmende zukommen soll, dass Aldehyddämpfe bei der Einathmung die Schleimhäute reizen und dass das Acetaldehyd bei Kaninchen « Arteriosclerose » gelegentlich auch Lebercirrhose, Hyperaemieen der Nierengefässe, etc. verursachen soll.

Da das Aldehyd bekanntlich sich an der Luft leicht oxydiert, so verwandte ich zu meinen Versuchen, — schon um eine exakte Dosirung zu ermöglichen, — ein Aldehyd, welches ich von Kahlbaum in Berlin bezogen und mir von der Fabrik zu je 15 gr. in kleine Glasröhren hatte einschmelzen lassen. Zu jedem Thierversuch wurde eine neue Röhre benutzt und nach ihrer Eröffnung das Präparat stets auf seine neutrale Reaktion geprüft. Dass diese Vorsicht nöthig war, zeigten mir meine ersten Versuche, in denen ich ein aus einer hiesigen Apotheke bezogenes, in einer gut verkorkten Flasche aufbewahrtes Acetaldehyd benutzte, das schwach sauer reagierte. Von diesem brauchte ich zur Erzielung einer Narkose ungefähr doppelt so viel, wie von dem neutral reagierenden Präparat.

Bei *Fröschen* (Rana esculenta) genügten 0,027 gr. des sauren Präparates in neutralisierter Lösung, um nach 10 Minuten eine allgemeine centrale Lähmung, nach weiteren 5 Minuten Herzstillstand zu bewirken.

Kaninchen erhielten das (neutrale) Präparat in starker Verdünnung mit Wasser subcutan. Als Beispiel des Verlaufs einer solchen Vergiftung mag folgendes Versuchsprotokoll dienen :

Protokoll.

Kaninchen ♂, 1070 gr. schwer.

1 Uhr 15 Min. erhält das Thier *0,25 gr.* Acetaldehyd in 5 c.c. Flüssigkeit an zwei Stellen unter die Rückenhaut injiciert. Das Thier ist zunächst etwas unruhig, sitzt dann still in der Ecke.

1 Uhr 22 Min. springt das Kaninchen mit lautem Schreien plötzlich auf und stürzt in heftigem Krampfanfall zusammen. Die tonischen Krämpfe, welche nur einige Secunden anhalten, erstrecken sich über den ganzen Körper, auch über die hinteren Extremitäten. Dann liegt das Thier ganz ruhig und völlig reaktionslos auf der Seite die Athmung steht, der Cornealreflex ist erloschen; es besteht Exophthalmus.

1 Uhr 25 Min. beginnt das Thier vereinzelte schnappende Athemzüge zu machen, während die Narkose noch fortbesteht.

1 Uhr 30 Min. ist die Athmung wieder regelmässig geworden. Sie ist beschleunigt dyspnoïsch. Die Expirationsluft riecht stark nach Aldehyd. Der Cornealreflex ist wieder vorhanden. Das Thier liegt noch auf der Seite.

Im Verlauf der nächsten Viertelstunde wird die Athmung wieder ruhiger. Das Thier setzt sich auf und erholt sich rasch wieder.

Nach einer weiteren halben Stunde erscheint es wieder ganz normal.

An diesem Vergiftungsbilde ist der überaus schnelle Ablauf desselben besonders charakteristisch : 3 Minuten nach der Darreichung des Mittels setzen die Erscheinungen mit grösster Heftigkeit ein, und schon 3 Minuten später beginnt die Vergiftung nachzulassen, nach 8 Minuten schwindet schon die Narkose.

Im Bilde der Aldehydvergiftung lassen sich *3 Stadien* unterscheiden : I. ein Stadium der Excitation. Dasselbe beginnt plötzlich wenige Minuten nach der Application des Acetaldehyds und hält nur kurze Zeit (höchstens einige Minuten) an. Es ist ausgezeichnet durch die heftigen Krämpfe und die starke Dyspnoë. II. Das zweite Stadium ist das der Lähmung : das Thier liegt völlig narkotisiert ohne Reflexe da, die Athmung steht bis zur Dauer von mehreren Minuten oder ist wenigstens stark geschädigt. III. Im dritten Stadium erholt sich das Thier wieder. Die Narkose schwindet allmählich, die Athmung setzt nach und nach wieder ein, wird zuletzt dyspnoïsch und kehrt dann zur Norm zurück.

Betrachten wir im einzelnen das Verhalten der Athmung und des Blutdrucks während dieser 3 Stadien.

Das Verhalten der Athmung wurde an Thieren untersucht, welche tracheotomiert waren und durch Ventile und eine Gasuhr athmeten. An letzterer wurde die Athemgrösse pro Minute abgelesen; auch wurde die Athemfrequenz festgestellt. Im ersten Stadium steigt zugleich mit dem Einsetzen der Krämpfe die Athemgrösse und die Athemfrequenz bedeutend : es besteht Dyspnoë. Mit dem Beginn des zweiten Stadiums tritt Athmungsstillstand ein, oder wenigstens sinken Athemgrösse und Athemfrequenz plötzlich sehr erheblich. Besteht Stillstand der Athmung, so setzen nach einiger Zeit ganz vereinzelte schnappende Athemzüge ein, die allmählich immer häufiger werden. Es entwickelt sich im dritten Stadium eine heftige Dyspnoë mit starkem Anwachsen der Athemgrösse und Steigen der Athemfrequenz. Allmählich wird die Athmung wieder normal.

Im folgenden Versuch mag das Verhalten der *Athmung* an einem Beispiele demonstriert werden.

Protokoll (1).

Kaninchen, ♀, 2400 gr. schwer, tracheotomiert, athmet durch Ventile, Gasuhr vor dem Inspirationsventil, Athemgrösse (A. G.) und Athemfrequenz (A. F.) werden jede Minute aufgeschrieben.

---

(1) *Anmerkung :* In den Protokollauszügen sind folgende Abkürzungen angewandt : K. G. = Körpergewicht in Grammen; K. T. = Körpertemperatur in °C.; Z. T. = Zimmertemperatur in °C; B. D. = Blutdruck in mm. Hg; A. G. = Athemgrösse in c.c.; A. F. = Athemfrequenz (Anzahl der Athemzüge pro Minute).

12 U. 33'. Das Thier hat sich nach der Operation (Tracheotomie) erholt und ist wieder ganz ruhig. — A. G. : 1100, A. F. : 108, K. T. : 37,25°, Z. T. : 18,0°.

12 U. 36', subcutane Injection von *0,4 gr. Aldehyd* in 4 c.c. Flüssigkeit. — Das Thier wird darauf etwas unruhig.

12 U. 38', A. G. : 1480.

12 U. 39', A. G. : 1080, A. F. : 60; das Thier ist wieder ruhig.

12 U. 41'. Das Thier wird sehr unruhig. A. G. : 1680, A. F. : 80; — die Augen thränen.

12 U. 42'. Es treten kurzdauernde Krämpfe auf, die sich in der nächsten Minute noch wiederholen, A. G. : 1610, A. F. : 136, kein Athmungsstillstand. Cornealreflex ist erloschen.

12 U. 43', Tiefe Narkose. — Athmung stockend, A. G. : 850, A. F. : 52.

12 U. 45', A. G. : 800, A. F. : 40 — tiefe Narkose.

12 U. 52'. Die Athemthätigkeit wird wieder etwas stärker. A. G. : 980, A. F. : 44 — starker Thränenfluss.

12 U. 58'. Athemgrösse und Athemfrequenz steigen allmählich. A. G. : 1220, A. F. : 52. — Das Thier macht zuckende Bewegungen (klonische Krämpfe), Cornealreflex fehlt immer noch, Löffelgefässe stark gefüllt.

1 U. 2'. Athmung wird sehr schlecht. — A. G. : 530, A. F. : 36.

1 U. 4'. Die Athemgrösse steigt rapide; Athmung wird dyspnoisch.

1 U. 6'. A. G. : 2100, A. F. : 84, K. T. : 36,9°.

1 U. 13'. A. G. : 2000, A. F. : 68, — Narkose besteht noch.

1 U. 14'. Cornealreflex ist schwach angedeutet; Narkose, die 30 Minuten angehalten hat, schwindet. Athmung stark dyspnoisch; A. G. : 2140, A. F. : 92. (Die Athemfrequenz ist also bei bedeutend gesteigerter Athemgrösse gegenüber der Norm verringert; demnach ist die Tiefe jedes einzelnen Athemzuges während dieser Dyspnoë enorm vermehrt).

1 U. 20'. A. G. : 2260, A. F. : 84, K. T. : 36,85°, Z. T. : 18,6°. — Das Thier ist jetzt ganz munter und wird losgebunden; der Versuch wird abgebrochen.

In dem vorstehenden Versuche ist es nicht bis zum vollständigen Athmungsstillstand gekommen, jedoch sieht man deutlich die schwere Schädigung der Athmung unmittelbar nach den Krämpfen. Die Athemgrösse, welche während der Krämpfe von 1080 auf 1680 gestiegen war, sinkt in der nächsten Minute auf 850 und weiter auf 800, ein anderes Mal von 1220 auf 530. Ein ähnliches Verhalten zeigt die Athemfrequenz. Später bildet sich dann die schon geschilderte Dyspnoë aus, in welcher die Athemgrösse bis auf 2260 steigt. Interessant ist, dass im Gegensatz dazu die Steigerung der Athemfrequenz bedeutend gegenüber der Steigerung der Athemgrösse zurückbleibt. So kommt es, dass in dieser Dyspnoë die Tiefe des einzelnen Athemzuges erheblich vergrössert ist; sie schwankt zwischen durchschnittlich 23 und 27 c.c. gegenüber 12 bis 18 c.c. in der Norm.

Das Verhalten des *Blutdrucks* während der Aldehydvergiftung wurde in einer Anzahl von Kymographionversuchen untersucht. Diese, gleichfalls an Kaninchen angestellt, zeigten übereinstimmend, dass durch nicht zu grosse, aber schon narkotisch wirkende Aldehyddosen der Blutdruck nur ausserordentlich weinig beeinflusst wird. Nur zu Beginn der Narkose

unmittelbar nach den Krämpfen, während welcher er kurze Zeit in die Höhe steigt, ist der Blutdruck etwas unter die Norm erniedrigt; er steigt aber (bei mässigen Dosen) bald wieder auf die ursprüngliche Höhe und bleibt auf dieser auch während einer länger bestehenden Narkose.

Protokoll.

Kaninchen, ♀, K. G. 1800 gr., wird tracheotomiert, in die eine Carotis eine Canüle eingebunden, kommt ans Kymographion, B. D. und Athmung wird angeschrieben.

12 U. 5′. Das Thier hat sich von der Operation erholt. — B. D. : **96**. — Athmung regelmässig. — A. F. : 48.

12 U. 7′. Subcutane Injection von *0.25 gr. Aldehyd* in 5 c.c. Wasser. Das Thier wird durch die Injection etwas unruhig. — B. D. steigt infolgedessen etwas und die Athmung wird vorübergehend frequenter.

12 U. 9′. B. D. : **106**. — A. F. : 54.

12 U. 13′. Das Thier ist wieder ruhig geworden. — B. D. : **94**. — A. F. : 48.

12 U. 14′. Kurz vorübergehende, etwa 10 Secunden dauernde Krämpfe, die sich gleich darauf noch einmal wiederholten. B. D. steigt auf **136**. Während der Krämpfe Dyspnoë. — A. F. : 78. Cornealreflex ist erloschen. — *Narkose*.

12 U. 16′. Das Thier ist wieder ganz ruhig. — B. D. : **128**, Athmung regelmässig. A. F. : 60.

12 U. 18′. B. D. : **114**, A. F. : 54.

12 U. 22′. B. D. : **100**, A. F. : 42, immer noch tiefe Narkose.

12 U. 16′. B. D. : **102**, A. F. : 48 (die einzelnen Athemzüge sind sehr tief!) — Cornealreflex schwach vorhanden; die Narkose, die 12 Minuten bestanden hat, beginnt zu schwinden.

12 U. 32′. Cornealreflex prompt; das Thier is wieder munter. B. D. : **96**. Athmung wird beschleunigt. A. F. : 60.

12 U. 44′. B. D. : **92**. Die Athemfrequenz hat noch mehr zugenommen. — A. F. : 84. — Das Thier wird losgebunden; es erholt sich rasch wieder. Die Dyspnoë verschwindet.

1 U. 15′. A. F. : 54.

Nach kleinen und mittleren Gaben wird also, wie auch aus vorstehendem Protokoll hervorgeht, der Blutdruck nur wenig beeinflusst. Werden jedoch grössere Gaben des Mittels appliciert, so tritt wie bei den gesteigerten sonstigen Vergiftungserscheinungen auch eine vorübergehende Blutdrucksenkung auf. Ein Beispiel hierfür zeigt der folgende Versuch.

Protokoll.

Kaninchen, ♀, K. G. : 2300 gr., tracheotomiert, ans Kymographion gelegt. B. D. und Athmung wird angeschrieben.

1 U. 37′. Das Thier hat sich von der Operation erholt, B. D. : **72**. Athmung regelmässig; A. F. : 60. — Subcutane Injection von *0,5 gr. Aldehyd*.

1 U. 39′. B. D. : **80**, A. F. : 60. — Das Thier zeigt noch nichts.

1 U. 40′. setzen plötzlich heftige, fast 2 Minuten anhaltende Krämpfe ein; B. D.

steigt während derselben wiederholt bis auf **132**; die einzelnen Athemzüge sind zunächst etwas vertieft.

1 U. 42', ein 18 Secunden anhaltender Athemstillstand; dann setzt die Athmung wieder mit tiefen, seltenen (A. F.: 24) Athemzügen ein. — B. D. ist inzwischen auf **64** gesunken. Cornealreflex ist erloschen, es besteht *tiefe Narkose*. — Löffelgefässe sind stark gefüllt.

1 U. 45'. B. D.: **64**. — A. F.: 24. — Narkose.

1 U. 50'. B. D.: **40**. — A. F.: 30. — Narkose.

1 U. 52'. B. D.: **34**. — A. F.: 36. — Narkose.

1 U. 59'. B. D.: **46**. — Athmung wird beschleunigter; A. F.: 60.

2 U. 1'. B. D.: **70**. — A. F.: 60. — Narkose, die 18 Minuten lang tief bestanden hatte, beginnt zu schwinden. — Cornealreflex schwach vorhanden.

2 U. 9'. B. D.: **76**. — A. F. 60. — Cornealreflex deutlich.

2 U. 20'. B. D.: **76**. — A. F.: 72. — Dyspnoë. — Das Thier ist wieder erwacht; es wird losgebunden und erholt sich wieder vollständig.

Man sieht also in dem vorstehenden Versuche den Blutdruck nach den Krämpfen bis zur Hälfte der ursprünglichen Höhe gesunken. In dieser Zeit sind die Hautgefässe, nach dem Füllungszustande der Löffelgefässe zu schliessen, stark erweitert.

Der Blutdruck is also während des (ersten) Krampf- und Dyspnoë-Stadiums erhöht, sinkt dann im zweiten Stadium, je nach dem Grade der Vergiftung verschieden tief, und steigt während des Stadiums der Erholung schnell wieder zur Norm an.

Die *Narkose* besteht während des zweiten Stadiums und hält nur verhältnissmässig kurze Zeit an. Als die kleinste narkotisierende Dosis wird man für Kaninchen von etwa 2000 gr.: *0,25 gr.* bezeichnen müssen.

Man wird die Aldehydwirkung wohl am richtigsten in folgender Weise deuten: Durch die plötzlich in sie einbrechenden Aldehydmengen werden die nervösen Centren, die motorischen Centren, das Athmungscentrum, die Centren der Circulation (Vasomotion etc.) zuerst heftig gereizt. Wir haben das erste Stadium der Aldehydvergiftung mit Krämpfen, Dyspnoë und Steigerung des Blutdrucks. Diese « Excitation » schlägt im zweiten Stadium in Lähmung um, sei es, dass die Centren jetzt durch die in sie eingedrungenen grösseren Giftmengen direkt gelähmt werden, sei es, dass sich jetzt daneben nach der enormen Inanspruchnahme im ersten Stadium bei ihnen eine « Erschöpfung » geltend macht (1). Die Lähmung des Athmungscentrums führt zum Athmungsstillstand; der Blutdruck sinkt; es besteht tiefe Narkose; alle Reflexe sind erloschen. Im dritten Stadium findet die Entgiftung der

(1) Eine Wirkung auf den Vagus ist — selbstverständlich — nicht vorhanden, Versuche an vagotomierten Thieren verlaufen genau in derselben Weise.

Centren statt : sie kehren allmählich wieder zu ihren normalen Funktionen zurück.

Diese « Entgiftung » kommt offenbar zuerst dadurch zu stande, dass das im Organismus befindliche Acetaldehyd allmählich zu Essigsäure oxydiert wird. Diese Oxydation tritt ja beim Aldehyd auch ausserhalb des Körpers sehr leicht ein, und es muss im Organismus unter dem Einfluss der oxydativen Kräfte und der hohen Körpertemperatur um so schneller eine grosse Menge des Giftes auf diese Weise unschädlich gemacht werden. Nach Untersuchungen von REITZENSTEIN (1) verschwindet der eingeführte Aldehyd zum grössten Theile im Thierkörper, er wird oxydiert. Nur sehr geringe Mengen erscheinen in der Ausathmungsluft, etwas grössere im Harn. Ist nun die Entgiftung des Athmungscentrums auf diesem Wege bis zu einem gewissen Grade vorgeschritten, sodass dieses Centrum wieder anfängt in Function zu treten, so wird der noch im Körper befindliche Rest des im Vergleich zur Körpertemperatur so niedrig siedenden Acetaldehyds durch die Lungen sehr schnell ausgeathmet. Begünstigt wird dieser Vorgang durch die bald unter dem Einflusse der inzwischen angesammelten Athmungsreize einsetzende Dyspnoë.

Vergleich der Wirkungen des Acetaldehyds und des Chloralhydrats.

Das Chloralhydrat vermag erst in einer viermal so grossen Menge beim Kaninchen eine *Narkose* von gleicher Intensität zu entfalten, wie das Acetaldehyd. Denn wie aus den Arbeiten früherer Autoren hervorgeht und wie auch ich gesehen habe, beträgt für ein Kaninchen von 2 kgr. die kleinste narkotisierende Dosis des Chloralhydrats : *1,0 gr.* Es kommt also dem Trichloraldehyd jedenfalls keine energischere narkotisierende Wirkung zu, als dem ungechlorten Körper, und das eben schon theoretisch berechnete für diesen Fall zu erwartende Verhältniss der gleich Wirksamen Dosen dieser beiden Körper zu einander, wie 1 : 4 wird durch meine Thierversuche thatsächlich als richtig bestätigt. Man darf also keineswegs behaupten, wie es ROMENSKY (2) in einer vergleichenden Zusammenstellung dieser Mittel gestützt auf die Angaben von LORSCH (3) voraussetzt, dass dem Aldehyd gegenüber dem Chloralhydrat nur eine schwach narkotisierende Wirkung zukomme.

---

(1) A. REITZENSTEIN : *Untersuchungen über die Ausscheidung des Aldehyds im Organismus.* Inaug. Diss., Würzburg, 1894.

(2) A. ROMENSKY : *Ueber die physiologischen Wirkungen des Trichlorhydrins.* PFLÜGER'S Archiv. Bd. V. S. 565.

(3) Citiert bei HUSEMANN : Handbuch der Toxikologie. Berlin 1862, S. 689.

Eine Narkose erzeugt das Acetaldehyd, wie SIMPSON (1) schon durch seine Versuche am Menschen gezeigt hatte und wie auch ich durch zahlreiche Versuche an Thieren feststellte, auch bei der Darreichung per inhalationem. Wie gross die narkotisierende Dosis bei dieser Applicationsart ist, konnte ich jedoch nicht ermitteln. Jedenfalls ist sie ausserordentlich klein. Es genügten schon 0,5 % der Sättigung der Inspirationsluft mit Aldehyddämpfen bei einer Temperatur von 20°C, um nicht nur in wenigen Minuten eine Narkose, sondern gleich darauf auch den Tod herbeizuführen. Eine noch geringere Dosierung in exakter Weise vorzunehmen, gestatteten meine zu diesen Versuchen verwandten Apparate nicht.

Im Übrigen zeigen das Acetaldehyd und das Chloralhydrat entsprechend ihren so sehr verschiedenen physikalischen und chemischen Eigenschaften naturgemäss auch sonst grosse Verschiedenheiten in ihren Wirkungen.

Während beim Chloralhydrat nach subcutaner Darreichung der kleinsten wirksamen (narkotisierenden) Dosis mindestens 15 Minuten bis zum Beginn der Erscheinungen vergehen und die Wirkung sich erst allmählich entwickelt, tritt beim Acetaldehyd die Wirkung bereits nach wenigen Minuten in einer plötzlichen, man könnte sagen explosiven Weise auf einmal in ihrer ganzen Stärke in Erscheinung, um ebenso schnell wieder abzuklingen.

Auf etwas Aehnliches weist SCHLEICH (2) hin, der das Verhalten von Thieren schildert, denen er subcutan Aether, Chloroform bezw. seine Aetherchloroformgemische injiciert hatte. Die mit Aether vergifteten Thiere (Tauben) stürzten plötzlich « zusammen unter fliegender Respiration, bei Opisthotonus und maximaler Pupillenweite, während selbst bei dem chemisch so viel differenteren Chloroform nichts dergleichen zu sehen war ».

Das schnelle Abklingen der Vergiftung ist aus dem niedrigen Siedepunkt des Aldehyds (Abdunstung von der inneren Lungenoberfläche) selbstverständlich. Auch kann nach der grossen Zersetzbarkeit (Oxydierbarkeit) des Aldehyds vorausgesetzt werden, dass ein grosser Theil im Körper schnell unschädlich gemacht wird. Auch dieses muss neben dem niedrigen Siedepunkte mit dazu beitragen, dass die Symptome so schnell nachlassen.

Auch durch das Auftreten der *Krämpfe* unterscheidet sich die Aldehydvergiftung wesentlich von der Chloralhydratwirkung. Nach

(1) L. c.

(2) C. L. SCHLEICH : Schmerzlose Operationen. Berlin 1894. S. 53.

Chloralhydrat wird ein Krampfstadium, das ersichtlich im Zusammenhang mit dem verhältnissmässig plötzlichen Einsetzen der Aldehydvergiftung steht, wohl nie beobachtet und ebensowenig kann sich daher ein Stadium der « Erschöpfung » mit Schädigung oder gar Stillstand der Athmung, wie beim Acetaldehyd, entwickeln.

Ein wesentlicher Unterschied macht sich in der Wirkung dieser beiden Körper auf die *Circulation* geltend. Während nach Chloraldarreichung infolge von Lähmung des vasomotorischen Centrums und auch Schwächung des Herzens bekanntlich ebenso wie nach anderen gechlorten Körpern, einschliesslich Chloroform, der Blutdruck regelmässig fast von Beginn der narkotisierenden Wirkung an schnell absinkt und während der ganzen Dauer der Einwirkung auf einer geringen Höhe bleibt, sehen wir nach Aldehyd erst bei Anwendung einer grösseren z. B. mehr als der doppelten narkotisierenden Dosis in dem Bilde der schwersten Vergiftung mit lang andauernden Krämpfen und Athmungsstillstand den Blutdruck erheblicher absinken. Doch steigt er meist bald wieder zur Norm an.

Hingegen besitzt das Acetaldehyd dafür eine andere schwere Giftwirkung. Wie oben schon erwähnt soll das Präparat nach den Untersuchungen früherer Autoren « Arteriosclerose » hervorrufen. Auch ich hatte einmal Gelegenheit bei einem Kaninchen, welches längere Zeit hindurch wiederholt kleine Aldehyddosen erhalten hatte, das Auftreten zahlreicher rundlicher Ulcerationen an der Schnauze und den Nasenflügeln, am Rücken und dem einen Unterschenkel bezw. Fuss zu beobachten. Es handelte sich hierbei vermutlich um eine allgemeine Erkrankung des Gefässsystems, welche von den früheren Autoren wohl auch beobachtet und eben als Arteriosclerose gedeutet sein mag. Mir lag die Vermutung näher, dass das Acetaldehyd im stande wäre Trombosierungen hervorzurufen und dass die beobachteten Erscheinungen Folgen *intravitaler Gefässverlegungen* seien. Um dies zu entscheiden, wandte ich die im hiesigen Institut seit vielen Jahren benutzten Methoden (Selbstfärbung Gefässauspülung) an. Diese beruhen z. B. darauf, dass man eine Farbstofflösung durch die Vena jugularis einfliessen lässt. Sie wird dann durch das gesamte Gefässsystem hindurch getrieben und färbt alle Gewebe des Thieres. Sind nun irgend welche grössere Gefässgebiete (Endarterien etc.) infolge von Verlegungen aus der Circulation ganz oder fast ganz ausgeschlossen, so kann auch die Farbstofflösung nicht an diese Stellen gelangen : derartige Gebiete in den Geweben bleiben ungefärbt. Als Farbstoff muss natürlich ein an sich selbst völlig

ungiftiges Präparat benutzt werden. Wir verwenden das Indigcarmin, das sich als ganz unschädlich erwiesen hatte.

Auf diese Weise gelang es mir thatsächlich bei den langsam mit Aldehyd vergifteten Thieren, welche schon bedeutend an Gewicht abgenommen hatten und krank erschienen, Gefässverlegungen, neben Blutungen an verschiedenen Stellen der Körpers : in den Lungen, in den Nieren — nachzuweisen. — Bei KOBERT und bei LEWIN finde ich die Angabe, dass Acetaldehyd die rothen Blutkörperchen zerstöre und Methaemoglobin bilde.

II. — Methan und seine Chlorderivate.

Die von so vielen Autoren ausgesprochene Annahme, dass das Chlor-Atom im Molekül einer anaesthesierenden Substanz eine besondere Bedeutung besitze, hat durch unsere vergleichende Untersuchung der Wirkungen des Acetaldehyds und des Chlorals keine unmittelbare Bestätigung gefunden; es musste sich verlohnen nachzusehen, ob beim Methan und seinen verschiedenen gechlorten Derivaten und vielleicht auch andern Körpern der Fettsäurereihe eine vergleichende Untersuchung der Wirkungen irgend eine Stütze für diese ausgesprochene Ansicht bringe.

Vom Methylchlorür CH_3Cl und vom Methylenbichlorid CH_2Cl_2 wissen wir, dass sie ebenso wie das Chloroform $CHCl_3$ narkotisierend wirken, und auch vom Tetrachlormethan CCl_4 steht die narkotische Wirkung fest. Hingegen behaupten sämtliche Untersucher, dass das ungechlorte Methan CH_4 absolut wirkungslos sei. Danach möchte es scheinen, als ob bei den Körpern dieser Gruppe zum Zustandekommen eines anaesthesierenden Einflusses thatsächlich die Anwesenheit von Chlor im Molekül nothwendig wäre.

Zur Beantwortung dieser Frage wollte ich durch *Anwendung genau dosierter Mengen* für die einzelnen Substanzen *zahlenmässig* die Grösse der kleinsten narkotisierenden Dosen feststellen. Eine Vergleichung dieser in Beziehung gebracht zu den bei den einzelnen Körpern im Molekül enthaltenen Chlormengen musste Auskunft geben.

Da das Methylenbichlorid CH_2Cl_2 nicht in absolut reiner Form im Handel zu haben ist, und auch die bekannten Darstellungsmethoden keine Garantie für absolute Reinheit des gewonnenen Präparates geben, so musste ich von einer Untersuchung dieser Substanz abstehen und mich auf die vier anderen genannten Körper beschränken.

Ich suchte die kleinste narkotisierende Dosis für diese Körper festzustellen bei Darreichung per inhalationem. Ich musste diese Applicationsart

wählen, da das Methan ja ein Gas ist und das Chlormethyl bereits bei —5°C siedet, also bei gewöhnlicher Temperatur auch nur in Dampfform zu verwenden ist. Daher liess ich meine Versuchsthiere eine Luft einathmen, welcher bestimmte Mengen des Gases bezw. Dampfes zugesetzt waren.

Dosierungsmethoden.

Zur Dosierung des *Methans* verwandte ich einen Apparat, den ich seinerzeit zur Dosierung von Chloroform- und Aetherdämpfen benützt hatte und den ich an anderem Orte (1) schon ausführlich beschrieben habe. Ich verweise daher hier nur auf die frühere Schilderung.

Beim *Methylchlorid* gestaltete sich die Dosierung schwieriger. Da ich diesen niedrig siedenden Körper nur in Gasform anwenden konnte, so brauchte ich in den Behältern, in welchen das Gas aufbewahrt wurde und ebenso auch im Dosierungsapparat eine Abschlussflüssigkeit. Hierzu konnte ich aber Wasser nicht nehmen, da sich in diesem das Methylchlorid in grossen Mengen löst. Dasselbe ist der Fall bei den anderen — indifferenten — leicht handlichen Flüssigkeiten wie Oelen, Glycerin und vor allem Alkohol. Eine Dosierung mit einer solchen Abschlussflüssigkeit vorzunehmen wäre absolut unmöglich. Auch der Versuch zum Abschliessen der grossen pneumatisehen Glocken Quecksilber zu benützen misslang, da dem Gewichte der hierzu nothwendigen grossen Quecksilbermassen die zur Verfügung stehenden Gefässe nicht standhielten.

Ich verwandte daher zu meinen Versuchen ein aus der Fabrik von HENNIG (Berlin) bezogenes Chlormethyl. Das Präparat kam in alkoholischer Lösung zu je 150 gr. in Glastuben eingeschmolzen zur Verwendung. Da es sich bald zeigte, dass der Chlormethylgehalt in den einzelnen Tuben bedeutend schwankte, so war ich genöthigt vor jedem Versuch in dem zur Inspiration fertiggestellten Luftgemisch den Chlormethylgehalt jedes Mal gesondert zu bestimmen.

Ich verfuhr dabei in folgender Weise : Eine grosse circa 70 l. fassende Glasglocke von bekanntem Inhalt wurde luftdicht auf ihrer Unterlage befestigt und Temperatur und Druck innerhalb der Glocke an passend angebrachtem Thermometer und Manometer abgelesen. Hieraus wurde nach der Formel :

$$Vo = \frac{V}{1 + 0{,}003670 . t} . \frac{h}{760}$$

das Volumen der eingeschlossenen Luft bei 0° und 760 mm. Hg. (Vo)

(1) KIONKA : *Ueber Chloroform- und Aethernarkose.* Archiv f. klinische Chirurgie. Bd. L, H. 2.

berechnet, wobei V den bekannten Inhalt der Glocke, *t* die Temperatur nach °C und *h* der in der Glocke herrschende Barometerdruck ist. — Hierauf wurde durch eine einfache Vorrichtung im Innern der Glocke eine schon vorher daselbst befindliche gefüllte Chlormethyltube zertrümmert und, nachdem ihr Inhalt ausgeströmt war und das in ihr enthaltene Chlormethyl sich der Luft unter der Glocke zugemischt hatte, das auf 0° und 760 mm. Hg. reducierte Gasvolumen berechnet. Die Differenz der beiden gefundenen Werthe ergab direkt die Menge des unter der Glocke befindlichen Chlormethyls.

(Die Tension der Alkoholdämpfe, welche sich bei dieser Gelegenheit natürlich auch — aus der alkoholischen Chlormethyllösung stammend — unter der Glocke befanden, konnten bei den in Betracht kommenden niedrigen Temperaturen, wie auch Controllversuche erwiesen, als für die Berechnung wie für die Wirkung unwesentlich unbeachtet bleiben.)

Aus diesem grossen Reservoir, dessen Inhalt seiner Menge und Zusammensetzung nach bekannt war, athmete das tracheotomierte und mit einer T-förmigen Trachealcanüle versehene Thier durch den einen Schenkel der Canüle, vor welchen ein Inspirationsventil gelegt war. Hinter dem anderen Canülenschenkel, durch welchen die Ausathmungsluft ging, war ein Expirationsventil und hinter diesem eine Gasuhr eingeschaltet. Der Platz für letztere wurde an das Ende der ganzen Leitung, nicht wie sonst vor das Inspirationsventil gelegt, damit nicht Chlormethyl in der Zuleitung durch das Wasser der Gasuhr verloren ging. Für die Zahlen der Athemgrösse, welche während des Versuches an der Gasuhr abgelesen wurde, war der geringe Volumenverlust, den das Luftgemisch beim Passieren der Uhr durch theilweise Resorption des Chlormethyls erlitt, ohne Bedeutung.

Die Dosierung der *Chloroform-* und *Tetrachlormethandämpfe* geschah bei einem Theil der Versuche mit meinem früheren Apparat, wie ich ihn auch zur Methandosierung verwandte, z. Th. benutzte ich auch einen später (1) von mir angegebenen Apparat, zu den letzten Versuchen einen dritten noch wesentlich modificierten mechanisch betriebenen Apparat, dessen Beschreibung unten folgt. — In jedem Falle erlaubte mir meine Methode :

1. das Thier stets eine bis zu einem bestimmten Grade mit Chloroform oder Tetrachlormethan gesättigte Luft athmen zu lassen,

---

(1) KIONKA : *Ueber Narkotisierungsapparate.* — Archiv für klinische Chirurgie, Bd. 58, H. 3.

2. diese Menge von Chloroform oder Tetrachlormethan während des Versuches beliebig zu steigern oder zu vermindern und

3. auch die Frequenz und Grösse der Athmung zu messen und den Blutdruck des Thieres am Kymographion zu bestimmen.

Das Princip, nach welchem die Dosierung des gasförmigen Narkoticums in dem einzuathmenden Luftgemisch erfolgte, war bei den 3 benützten Apparaten nicht das gleiche. — Bei dem ersten, den ich auch zu den Methanversuchen verwandte, wurde das dem Thier zur Einathmung gegebene Methan-Luftgemisch einfach in der Weise hergestellt, dass einem abgemessenen Quantum reiner, atmosphärischer Luft eine gemessene Menge Methangas zugemischt wurde. — Bei den Chloroformversuchen trat an stelle des Methans ein abgemessenes Quantum Luft, das vollkommen (bei einer bestimmten Temperatur) mit Chloroformdampf gesättigt war. Da die Menge der verwandten reinen, atmosphärischen Luft sowie die der mit Chloroform gesättigten bekannt war, so liess sich hieraus direkt der Sättigungsgrad des fertigen Gemisches an Chloroformdampf bestimmen. Mit Zuhilfenahme der bekannten Tension des Chloroformdampfes konnte man ohne weiteres berechnen, wie viel Volumprocente Chloroformdampf in dem zur Inspiration kommenden Gemisch enthalten sind.

Ein anderes Princip lag der Dosierung bei den beiden anderen ebenfalls zu Chloroformversuchen, sowie zu den Tetrachlormethanversuchen benützten Apparaten zu grunde. Hier wurden in einem abgemessenen Luftquantum volumetrisch abgemessene Mengen des *flüssigen* Narkoticums zur Verdampfung gebracht und beim Chloroform unter Zugrundelegung der bekannten Tension seines Dampfes berechnet, wieviel Volumtheile Dampf aus dem gemessenen Volumen flüssigen Chloroforms bei der bestimmten Temperatur resultieren. Dies ergab den Chloroformdampfgehalt des Gemisches. Etwas schwieriger gestaltete sich die Berechnung beim Tetrachlormethan, da von dieser Substanz die Dampfspannung nicht bekannt ist. Doch liess sich eine Volumbestimmung auf folgende Weise gewinnen :

Da sich in einem Gasgemenge die Partiardrucke der einzelnen Gase verhalten wie die Volumina der das Gemenge zusammensetzenden Gase, so verhält sich das gesuchte Dampfvolumen des Tetrachlormethans (v) zu dem bekannten Luftvolumen (V.), in welchem das Narkoticum zur Verdampfung kommt, wie die zugehörigen Partialdrucke (p und P), also

$$\frac{v}{V} = \frac{p}{P}.$$

Nach dem Gesetze von Avogadro verhält sich aber

$$\frac{p}{P} = \frac{z}{Z}$$

wenn man durch z und Z die in den beiden Gasvoluminibus enthaltenen Moleküle bezeichnet. Diese Anzahl ist gleich dem absoluten Gewicht (G — bei der Luft — und g — beim Narkoticum), dividiert durch das Molekulargewicht (M — Luft — bezw. m — Narkoticum), also

$$Z = \frac{G}{M} \text{ und } z = \frac{g}{m}$$

Mithin ist :

$$\frac{p}{P} = \frac{g.M}{m.G}$$

Das Molekulargewicht der « Luft » (M) beträgt 28,88. Hieraus lässt sich das absolute Gewicht (G) des Luftvolumens (V) berechnen.

Es ergiebt die Rechnung, dass ein Volumen Luft, welche M. *Gramm*, also 28,88 gr. wiegt, = 24 Liter ist (bei 20°C und einem Druck von 760 m.m. Hg). Danach ist :

$$G = \frac{28,88 \text{ (d. h. : M). V}}{24}$$

Das Gewicht *(g)* des *Dampfes* der der Luft zugefügten Substanz ist gleich dem Flüssigkeitsvolumen *(f)*, multipliciert mit dem specifischen Gewicht *(s)*, also

$$g = f.\ s.$$

Demnach ist $\frac{p}{P} = \frac{f.\ s.\ M.\ 24}{m.\ M.\ V}$

$$\text{also } p = \frac{f.\ s.\ M.\ 24.\ P}{m.\ M.\ V}$$

Nun ist P, d. h. der Partiardruck der Luft gleich dem Atmosphärendruck = 1, und da sich $\frac{v}{V} = \frac{p}{P}$ verhält, so ist $v = \frac{p.\ V}{1}$. Und wenn man für p den oben berechneten Werth einsetzt, ist

$$v = \frac{f.\ s.\ M.\ 24.\ V}{m.\ M.\ V}$$

$$\text{oder gekürzt : } v = \frac{f.\ s.\ 24}{m}$$

Das gesuchte Volumen (v) des Dampfes, das aus einer bekannten Menge des flüssigen Narkoticums bei 20°C und einem Drucke von 760 mm. Hg. resultiert, ist (in Litern ausgedrückt) gleich dem Flüssigkeitsvolumen (f) multipliciert mit dem specifischen Gewicht (s) und mit 24 (1), dividiert durch das Molekulargewicht (m) der Substanz.

So konnte ich auch beim Tetrachlormethan unter Zugrundelegen der bekannten gemessenen Flüssigkeitsmenge, welche in meinem Apparat in einem gemessenen Luftquantum zur Verdampfung kam, mittels des specifischen Gewichtes und des Molekulargewichtes berechnen, welche Dampfmenge in dem fertigen Luft-Dampfgemisch enthalten war.

Da der letzte der 3 von mir zu diesen Versuchen benutzten Apparate bisher noch nicht veröffentlicht ist, so möge er hier kurz beschrieben werden.

Bei der Construction dieses Apparates stellte ich mir die Aufgabe eine Dosierung des betr. Dampfes in der Inspirationsluft herzustellen, ohne genöthigt zu sein, das Thier zu tracheotomieren und durch eine Trachealcanüle athmen zu lassen. Es musste daher dem Thier, welches nicht mehr wie bei den früheren Apparaten die Einathmungsluft durch seine inspiratorischen Bewegungen von selbst ansog, die zur Einathmung bestimmte Luft künstlich zugeführt (zugetrieben) werden. Um nun das Thier zu verhindern noch ausser dieser vom Apparat gelieferten Luft atmosphärische Luft von aussen her einzuathmen, war es nöthig, entweder eine luftdicht schliessende Maske mit

(1) Um Missverständnisse zu vermeiden, sei bemerkt, dass die Ziffer « 24 » gebunden ist an die Temperatur von 20°C und an den Druck von 760 mm. Hg. Jede Aenderung eines dieser beiden Faktoren bedingt auch eine andere Zahl.

Eintritts- und Austrittsventilen zu verwenden oder auf die Einathmungsöffnungen (Mund- und Nasenöffnungen) des Thieres einen Lufstrom von solcher Stärke auftreffen zu lassen, dass es für das Thier unmöglich war noch wo anders her — also *gegen* den vom Apparat gelieferten Strom — Luft anzusaugen. Ich wählte das letztere Princip, da eine luftdicht schliessende Maske, selbst wenn ihre Construction für die so verschieden gestalteten Kopfformen der Thiere gelänge, die Beobachtung ausserordentlich erschweren musste.

Im einzelnen war der Apparat folgendermassen construirt :

Ein Elektromotor (Fig. 1, links) mit Zahnradvorgelege trieb eine grosse Scheibe, deren Rotationen einerseits ein Trommelgebläse (in Fig. 1, hinter, in Fig. 2 vor der Scheibe stehend) in Bewegung setzten, andererseits auf ein Räderwerk übertragen wurden. Das Gebläse lieferte einen Luftstrom von 39 l. pro Minute, welcher durch eine Schlauchleitung (in Fig. 1 hinten, in Fig. 2 vorn verlaufend), deren Ende einen weiten Glastrichter trug, dem Thiere zugeführt wurde. Dem aufgespannten Thiere wurde der Trichter über die Schnauze und Nase gebunden (s. Fig. 1). Die Stärke des Luftstroms war also abhängig von der Geschwindigkeit der Umdrehungen der grossen Scheibe. Diese übertrug, wie gesagt, ihre Rotationen auf ein Räderwerk, an dessen anderem Ende zwei nach hinten verlängerte Achsen (in Fig. 2 links vorn) in Drehung versetzt wurden. Und zwar drehte sich die eine Achse 6 mal so schnell wie die andere. Auf jede der beiden Achsen passte ein Satz concentrischer Räder verschiedenen Durchmessers (in Fig. 2 auf dle linke Achse aufgesetzt), die also, wenn aufgesteckt, die Rotation mit machten. Um eines dieser Räder wird eine Schnur ohne Ende gelegt, welche über zwei Räderpaare, die auf einem 2 m. hohen Gestell angebracht sind, nach der anderen (Vorder-) Seite des Apparates geführt und hier durch ein in einem Rade laufendes Gewicht gespannt gehalten wird (s. Fig. 1). Da sich diese Schnur beim Gehen des Apparates von dem Rade allmählich abwickelt, so ist ihre Bewegung immer entsprechend der Bewegung des Räderwerks, und da diese wieder abhängt von der Rotation der das Gebläse treibenden Scheibe, proportional der Arbeit des Gebläses, d. h. der Grösse des von ihm in die Schlauchleitung geworfenen Luftstromes.

An dem auf der Vorderseite des Apparates (Fig. 1) beim Gange des Motors sich nach unten bewegenden Theile der Schnur (in Fig. 1 der rechte) ist ein Häkchen angeklemmt, das durch eine dünne Kette in Gleichgewicht gehalten wird. An diesem Häkchen hängt eine unten zugeschmolzene, durch Schrotkugeln beschwerte, lange Glasröhre von überall ganz gleicher Weite. Diese Röhre taucht in ein hohes cylindrisches Gefäss, das mit dem flüssigen Narkoticum gefüllt ist und in seiner Form dem Chloroformrohr an dem von Geppert (1) angegebenen Narkosenapparat entspricht. Das Rohr ist soweit mit Flüssigkeit gefüllt, dass diese auch noch in dem (in Fig. 1 rechts) angesetzten Querrohr steht. Beim Sinken der aufgehängten Schrotkugel-Röhre steigt das Niveau in der Chloroformröhre, und die verdrängte Flüssigkeit fliesst durch das Ansatzrohr in den angehängten Glaskolben, der im Wasserbade ständig auf 100° temperirt ist. Hier wird also das (niedriger als bei 100° siedende) flüssige Narkoticum verdampft und, wenn der Kolben mit Dampf gefüllt ist, bewirkt jeder neu überfliessende

(1) J. Geppert : *Eine neue Narkosenmethode*. Deutsche medicin. Wochenschrift, 1900, S. 433.

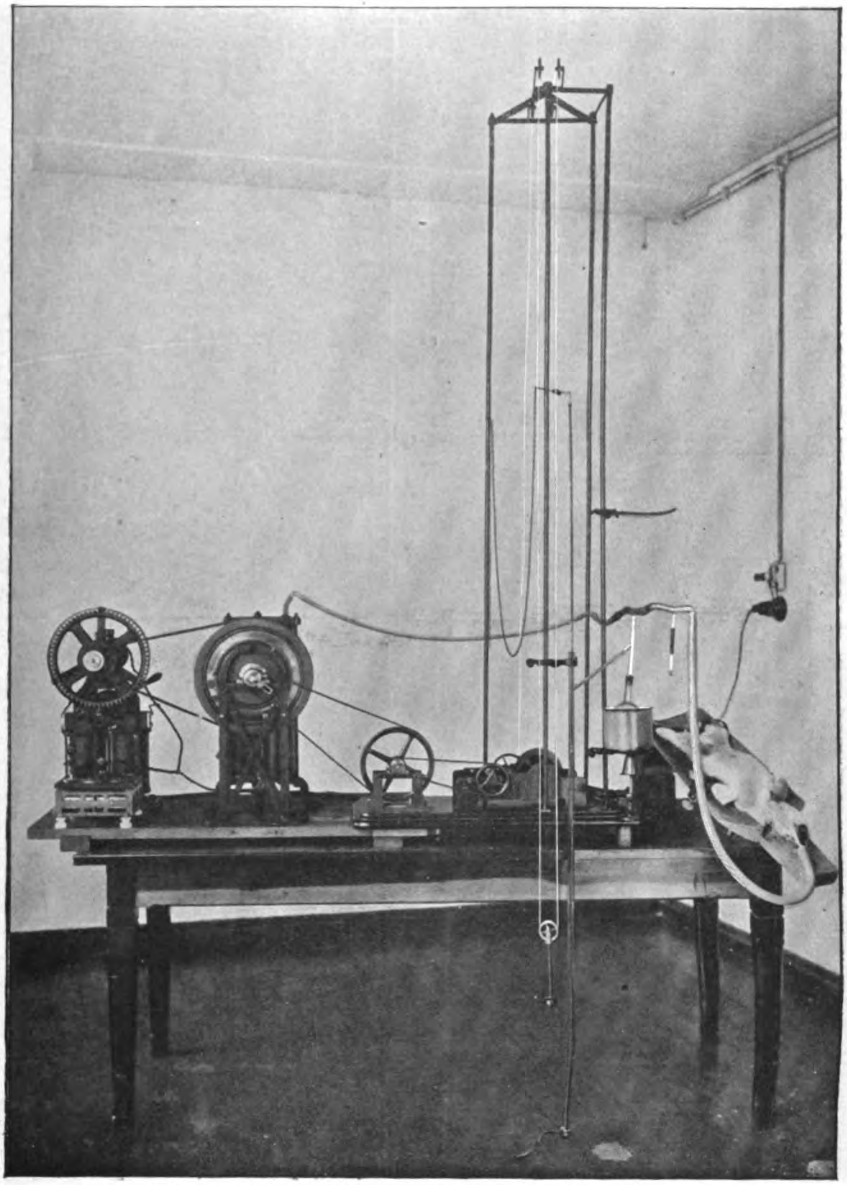


Fig. 1. — Narkotisirungsapparat, von vorn gesehen.

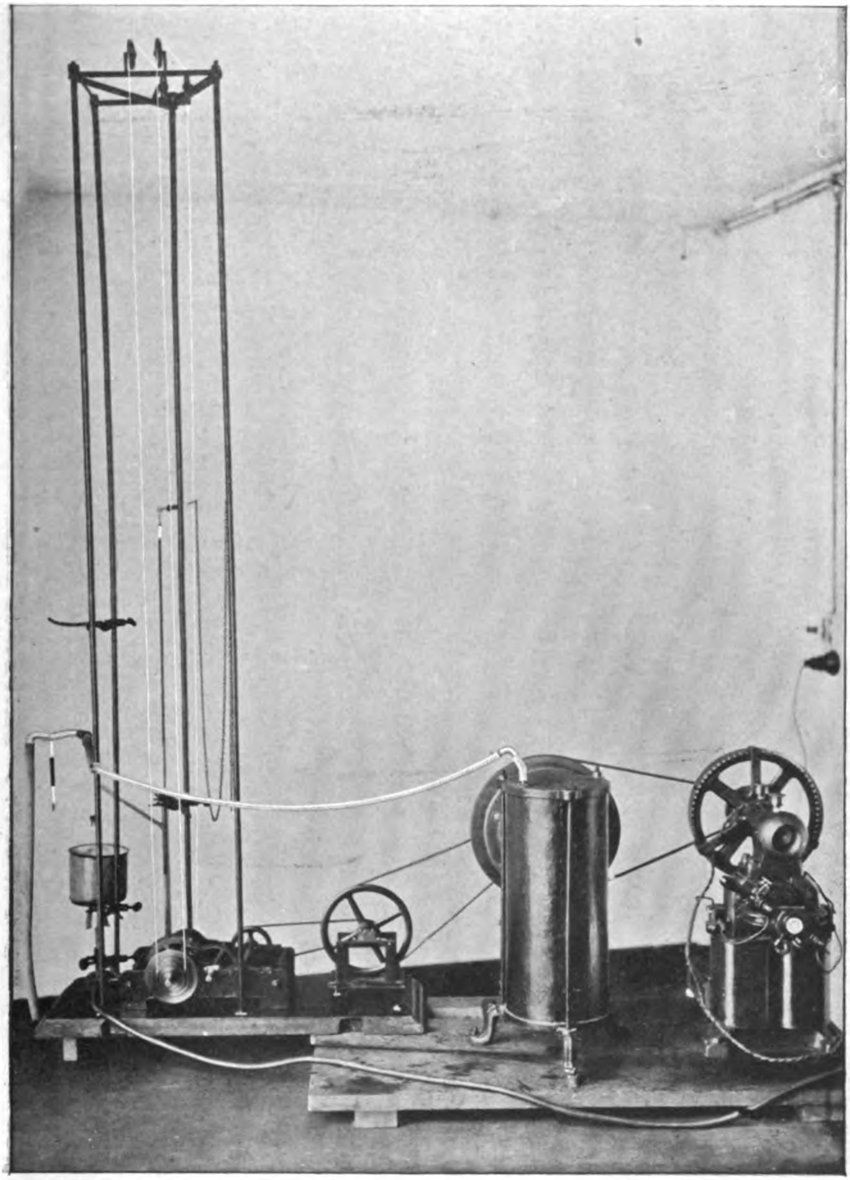


Fig. 2. — Narkotisirungsapparat, von hinten gesehen.

und verdampfende Tropfen, dass ein entsprechendes Quantum Dampf oben aus dem Kolben austritt. Dieser verdrängte Dampf gelangt durch ein eingeschaltetes T-stück in die vom Gebläse zum Thiere führende Luftleitung, die also von dieser Stelle ab ein Dampf-Luftgemisch führt.

Die in die Luftleitung eintretenden Dampfmengen entsprechen stets den aus dem Chloroformrohr durch die eintauchende Glasröhre verdrängten Mengen Flüssigkeit. Diese wiederum sind abhängig von der Schnelligkeit, mit welcher sich die an der Schnur befestigte und mit ihr sich abwärts bewegende schrotbeschwerte Glasröhre in das hohe Cylinderrohr einsenkt. Und da diese Bewegung, wie oben auseinandergesetzt, stets proportional dem Gange des Gebläses verläuft, so steht auch die in die Luftleitung eintretende Dampfmenge immer in einem bestimmten Verhältniss zu der Grösse des vom Gebläse kommenden Luftstromes.

Die Grösse dieses Verhältnisses kann man — jederzeit mitten im Versuch — leicht dadurch variieren, dass man die Schnur bald von einem grösseren bald von einem kleineren Rade (der in Fig. 2 aufgesteckte Rädersatz besteht aus 6 verschieden grossen Rädern) sich abwickeln lässt. Und da ausserdem noch der Rädersatz beliebig an 2 verschiedenen schnell rotierenden Achsen aufzusetzen ist, so kann die Dosierung der Dampfmenge in einem und demselben Versuche reichlich variiert werden.

Auf diese Weise wurde der Gehalt an Chloroform-, etc. Dampf in dem vom Apparat gelieferten Luftstrom genau bestimmt und da, wie oben auseinandergesetzt, das Thier wo andersher keine Luft bei der Inspiration ansaugen konnte, so war die Zusammensetzung seiner Einathmungsluft stets gleich der des ihm durch den Trichter zugeführten Luftstromes und blieb, wenn die Dosierung am Apparate nicht geändert wurde, während des ganzen Versuches constant, unabhängig von der Grösse und Thätigkeit der Athmung.

Die ***Aichung*** des Apparates geschieht höchst einfach in folgender Weise : Der Chloroformcylinder wird bis an den Ueberlauf mit Chloroform gefüllt und die Schnur mit der daranhängenden Glasröhre so eingestellt, dass letztere grade mit dem Ende in das Chloroform eintaucht. Der Verdampfungskolben wird abgenommen und unter das nach abwärts ragende Stück des seitlich am Chloroformrohr befestigten Ansatzrohres ein graduierter Cylinder mit 1/10 c.c. Theilung gestellt. In die von dem T-stück abgenommene vom Gebläse kommende Luftleitung wird eine Gasuhr geschaltet. Alsdann wird der Motor in Gang gesetzt und nun durch Ablesen an der Gasuhr festgestellt, wie gross die bei der gewählten Einstellung vom Gebläse pro Minute gelieferte Luftmenge ist. Und ebenso wird an dem Masscylinder abgelesen wie viel Flüssigkeit in einer Minute abläuft. So lernt man die Grösse des Luftstromes und ausserdem für die einzelnen Räder die in einer Minute zur Verdampfung gelangenden Mengen des flüssigen Narkoticums kennen, die dann in Dampfform dem Luftstrome zugemischt werden. In welcher Weise dann die Berechnung der in dem fertigen Gemisch enthaltenen Volumprocente Dampf erfolgt, ist oben schon auseinandergesetzt.

Präparate.

Um exakt dosieren zu können, mussten die angewandten Präparate natürlich von absoluter Reinheit sein. Da diese Forderung beim *Methylchlorid* nicht zu erfüllen war, so musste wie oben schon gesagt seine Untersuchung unterbleiben.

Das *Methan* stellte ich mir nach der von H. ERDMANN (1) angegebenen Weise aus Aetznatron, Natriumacetat und gebranntem Marmor durch Erhitzen in einer festen Metallflasche bis zur Rothglut dar. Gereinigt wurde es durch mehrfaches Passieren durch rauchende Schwefelsäure (mit 20 % SO_3) und schliessliches Durchleiten durch einen hohen Cylinder, der mit concentrierter Schwefelsäure getränkte Bimsteinstücke enthielt. Das Gas wurde in grossen Gasometern aufgefangen und für die einzelnen Versuche aufbewahrt.

Ueber den Bezug des verwandten *Chlormethyls* wurde oben schon berichtet.

Zu den *Chloroformversuchen* benützte ich stets ein frisch bezogenes Präparat der jetzt vielfach in der Praxis angewandten Marke EH mit einem specifischen Gewicht von *1,505*. Es erwies sich in meinen Versuchen von recht gleichmässiger Wirksamkeit. Der geringe Alkoholzusatz des Präparates konnte vernachlässigt werden, da er bei der Berechnung nicht mit in Frage kam, und eine narkotische Wirkung kleiner Alkoholmengen ausser Betracht bleibt.

Das zu den Versuchen benutzte *Tetrachlormethan* wurde von KAHLBAUM (Berlin) bezogen und hatte ein spec. Gewicht von 1,620.

Die zur Narkose eben hinreichenden Dosen.

Die Inhalationsversuche wurden mit sämtlichen Präparaten an Kaninchen vorgenommen. Als die kleinste narkotisierende Dosis wurde diejenige bezeichnet, welche bei diesen Thieren eine gleichmässige, so tiefe Narkose herbeiführte, dass die Körpermuskulatur völlig erschlafft und der Cornealreflex eben erloschen war.

1. DAS METHAN, CH_4.

Das Methan erwies sich als absolut wirkungslos. In reinem Methan starb zwar ein Frosch (Rana fusca) nach drei Tagen, jedoch blieben Frösche in Gemischen von Methan und Luft zu gleichen Theilen und auch zu 2 : 1 durch 8 Tage ganz munter. Der Tod des Frosches im ersten Versuch ist daher wohl auf den völligen Luft- und Sauerstoffabschluss zurückzuführen und eine Folge der direkten Erstickung.

Bei den Versuchen an Warmblütern, Kaninchen, die mittels des oben geschilderten Dosierungsapparates allmählich steigend immer

(1) Siehe auch : DUMAS : Liebig's Annalen, 1840, Bd. III, S. 81 ; C. A. BRINLEY : American chem. journ., 1872, Bd. II, p. 228 ; SCHORLEMMER : Chem. N., 1874, Bd. XXIX, S. 7.

grössere Mengen Methan in der Inspirationsluft zugeführt erhielten, konnte ich bis zu einem Methangehalt von 15,8 Vol. °/₀ steigen, ohne dass auch nur die geringste narkotisierende oder sonstige Wirkung zu beobachten war.

Dieses absolut negative Resultat stimmt mit den Angaben der früheren Autoren (HERMANN(1), SIMONOWITSCH(2) u. A.) vollkommen überein und deckt sich auch mit der häufig zu beobachtenden Thatsache, dass Bergleute in ungenügend ventilierten Schächten, in deren Luft grosse Mengen Grubengas (Methan) enthalten sind, ohne die geringsten Beschwerden oder Betäubungserscheinungen arbeiten, vorausgesetzt, dass noch die nothwendige Menge Sauerstoff in der Luft vorhanden ist.

2. DAS CHLORMETHYL, CH_3Cl.

3,122 Vol. °/₀ Chlormethyl in der Inspirationsluft reichte bei Kaninchen noch nicht aus, um eine Narkose hervorzurufen. Diese trat jedoch bei einem Gehalt von 4,499 Vol. °/₀ binnen fünf Minuten ein. Bei einem weiteren Versuch, bei welchem durch Nachgeben eines Verschlusses etwas von dem Luft-Chlormethylgemisch — vor dem Abschluss der Messung (zweiten Ablesen, s. o.) — verloren ging und die berechnete Menge : 3,25 °/₀ sicher zu niedrig ist, trat nach 11 Minuten langer Darreichung tiefe Narkose ein. Es liegt demnach die eben narkotisierende Dosis des Chlormethyls ungefähr bei 4 °/₀.

3. DAS CHLOROFORM, $CHCl_3$.

Als die zur Narkose nothwendige Dosis Chloroform habe ich seinerzeit(3) in Uebereinstimmung mit den Angaben früherer (SNOW(4), PAUL BERT(5)), und späterer (HENNICKE(6), ROSENFELD(7)) Autoren 0,8 bis

(1) L. HERMANN : Archiv f. Anatomie und Physiologie, 1864, S. 535.

(2) M. SIMONOWITSCH : PFLÜGER's Archiv, Bd. V, S. 565.

(3) KIONKA : *Ueber Chloroform- und Aethernarkose.* Archiv f. klinische Chirurgie, Bd. 50.

(4) SNOW : *Papers on narcotism by inhalation.* London. Medic. Gaz., vol. 41—42.

DERSELBE : *On chloroform and other anaesthetics.* London, 1858.

(5) PAUL BERT : Comptes rendus de la société de biologie. Séance du 7 avril et du 4 août 1883.

(6) W. HENNICKE : *Ueber die Gefährlichkeit der gebräuchlichen Inhalationsanaesthetica.* Inaug. Dissert. Bonn, 1895.

(7) M. ROSENFELD : *Ueber die Chloroformnarkose bei bestimmtem Gehalt der Inspirationsluft an Chloroformdämpfen.* Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 37, p. 52.

1, 3 Vol. °/₀ gefunden. Ich habe diese Angabe neuerdings in Gemeinschaft mit Herrn Dr Honigmann in einer grösseren Versuchreihe, über welche dieser bereits an anderer Stelle (1) berichtet hat, nachgeprüft. Es zeigte sich, dass von frisch bezogenem E.H-Chloroform thatsächlich ein Gehalt von höchstens 1,3 Vol. °/₀, im Durchschnitt **1,0** °/₀, in der Inspirationsluft bei Kaninchen stets zur Narkose ausreichte.

4. Das Tetrachlormethan, CCl_4.

Die zur Narkose nothwendige kleinste Dosis von Tetrachlormethan beträgt nach meinen Versuchen **2,041 Vol.** °/₀. Bei 2,679 °/₀ besteht bereits eine so tiefe Narkose, dass alle Reflexe verschwunden sind. 1,582 °/₀ genügen noch nicht, um eine mit einer höheren Gabe eingeleitete Narkose weiter fortzuführen; dazu ist ein Tetrachlormethangehalt von 2,04 °/₀ nothwendig.

Die sonstigen Wirkungen.

Ueber des *Methan* ist von physiologischen Wirkungen nichts zu berichten.

Die Wirkungsweise des *Chloroforms* ist schon so häufig und so gründlich untersucht worden, dass meine Untersuchungen wohl kaum etwas Neues ergeben konnten. Hingegen sind das *Chlormethyl* und das *Tetrachlormethan* zwei noch sehr wenig bekannte Substanzen, sodass von diesen die Mittheilung der gemachten Beobachtungen gerechtfertigt erscheint.

Das **Chlormethyl** übt zwar ebenso wie das Chloroform eine den *Blutdruck* schädigende Wirkung aus. Doch während unter Chloroform bekanntlich der Blutdruck von Beginn der Darreichung an, auch schon vor Eintritt der Narkose regelmässig zu sinken beginnt und bei länger dauernder Narkose sehr niedrig ist, sinkt er unter Einwirkung des Chlormethyls gewöhnlich zwar auch etwas, aber doch nur wenig, und hält sich auch im Verlaufe der Narkose immerhin noch auf einer ziemlichen Höhe, wie an dem folgendem Protokolle zu sehen ist. Zuweilen zeigt die Blutdruckcurve während der Chlormethylnarkose ein eigenthümliches Verhalten, — was übrigens auch manchmal bei anderen narkotisierenden Giften, z. B. Nitropentan (2), auftritt, — indem nämlich der Druck in ganz regelmässigen Intervallen sinkt, um dann wieder auf die alte Höhe zu

(1) F. Honigmann : *Ueber Mischnarkosen.* Archiv. f. klin. Chirurgie, Bd. 58.

(2) W. Filehne : *Die physiologischen Wirkungen des Nitropentans, Nitroaethans und Nitromethans.* Centralbl. f. die medicin. Wissensch., 1876. N° 49.

steigen. Die Blutdruckcurve weist in solch einem Falle Wellen von ganz gleicher Länge auf.

Einen noch grösseren Unterschied im Verhalten gegenüber der Chloroformwirkung zeigt die *Athmung* während der Chlormethylnarkose. Die Athemgrösse ist nämlich regelmässig gesteigert, desgleichen die Athemfrequenz. Das Athmungscentrum wird also offenbar von der allgemeinen betäubenden Wirkung des Chlormethyls weniger angegriffen, als dies in der Chloroformnarkose der Fall ist. Ein ähnliches Verhalten hat PANHOFF (1) seiner Zeit für die Methylchloridnarkose beschrieben.

Der Verlauf einer Chlormethylnarkose mit dem Verhalten des Blutdrucks und der Athmung während derselben mag an dem Beispiel des folgenden Versuches illustriert werden.

Protokoll.

Kaninchen ♀. K. G. 1450, tracheotomiert, athmet durch Ventile, B. D. am Kymographion angeschrieben; A. G. wird jede Minute an einer hinter dem Expirationsventil in die Athmungsleitung eingeschalteten Gasuhr abgelesen.

Nachdem sich das Thier von der Operation erholt und sich wieder beruhigt hat, ist B. D. = 120, A. G. 620, A. F. 64, K. T. 36,7, Z. T. 18,0.

Nchm. 1 Uhr 38 Min. wird in die Inspirationsleitung eine ca. 70 l. fassende Glocke eingeschaltet, unter welcher sich ein Luftgemisch mit *4,499 Vol. % Chlormethyl* (2) befindet. — A. F., A. G., und B. D. steigen.

1 U. 40'. B. D. : 136, A. G. : 1200, A. F. : 100.

1 U. 42'. B. D. : 154, A. G. : 1300, A. F. : 138; Cornealreflex ist erloschen.

1 U. 43'. B. D. : von 154 auf 164 gestiegen, zeigt in annähernd gleichen Abständen häufige Senkungen bis auf 148; A. G. : 1240, K. T. : 36,5, *tiefe Narkose.*

1 U. 46'. B. D. : 146, regelmässig, zeigt nicht mehr die oben erwähnten Schwankungen, A. G. : 1440, A. F. : 104.

1 U. 50'. B. D. : 144, A. G. : 1020, A. F. : 104

1 U. 53'. B. D. : 118, A. G. : 1120, A. F. : 112.

1 U. 57'. B. D. : 110, A. G. : 1000, A. F. : 104, K. T. : 36,1, die Narkose beginnt allmählich zu schwinden; das Thier spannt etwas; der Cornealreflex ist ganz schwach angedeutet.

2 U. B. D. : 110, A. G. : 970, K. T. : 35,9, Cornealreflex schwach vorhanden. Das Thier wacht allmählich auf und wird losgebunden. Z. T. : 18,1 (ist constant geblieben).

Der Versuch wird abgebrochen, das Thier erholt sich allmählich.

Über irgend welche Nachwirkungen des Chlormethyls und über

(1) W. PANHOFF : *Ueber die physiolog. Wirkungen des Methylenchlorids;* DU BOIS-REYMOND's Archiv f. Physiologie, Jhrg. 1881, S. 419.

(2) Die Concentration des Gemisches nimmt von Minute zu Minute ab, da bei jedem Athemzuge Chlormethyl-haltige Luft aus der Glocke herausgesogen wird und dafür atmosphärische Luft eintritt.

pathologisch-anatomische Veränderungen in den Organen der mit Chlormethyl behandelten Thiere kann ich nichts berichten. Ich war genöthigt, die Thiere zu meinen Versuchen zu tracheotomieren. Und tracheotomierte Kaninchen acquirieren erfahrungsgemäss fast immer innerhalb der nächsten 24 Stunden eine Pneumonie, an der sie meist zu Grunde gehen. Aber auch wenn sie mit dem Leben davonkommen, weisen die Organe, namentlich Lungen und Nieren auch bei normalen (nicht vergifteten) Thieren, die tracheotomiert wurden und längere Zeit durch eine Trachealcanüle geathmet haben wie mir Controllversuche zeigten, stets schwere Veränderungen (Entzündungen, Verfettungen, Nekrosen) auf. Es ist also nicht statthaft aus den Organen derartig behandelter Kaninchen Schlüsse auf die Wirkungsweise irgend einer Substanz zu ziehen, welche diese Thiere erhalten haben.

Die Wirkungsweise des **Tetrachlormethans** soll an den 2 unten folgenden Versuchen illustriert werden. In dem ersten Versuche athmete das nicht tracheotomierte Thier aus einem Trichter, aus dessen Hals von dem Narkotisierungsapparat (III) her eine CCl_4-haltige Luft mit einer Geschwindigkeit von 40 l. pro Minute strömte. In die eine Carotis war eine Canüle eingebunden. Das Thier schrieb seinen Blutdruck auf die rotierende Trommel eines Kymographions. — Im zweiten Versuch war das Kaninchen tracheotomiert und athmete durch Ventile. Vor dem Inspirationsventil war der Narkotisierungsapparat (II) in die Luftleitung eingeschaltet und in diesem eine Gasuhr an welcher die Athemgrösse pro Minute abgelesen wurde.

Protokoll.

Kaninchen ♀. K. G. 1400, Z. T. 18,5°C., am Kymographion, athmet aus dem Narkotisierungsapparat mittelst eines Trichters.

Nchm. 12 U. 39′ hat das Thier sich von der Operation erholt und sich beruhigt; es ist jetzt B. D. : 108, A. F. : 60, K. T. : 38,6.

Nchm. 12 U. 40′. Beginn der CCl_4-Zufuhr *1,582 Vol. %*.

12 U. 42′. B. D. : 105, Vaguspulse, K. T. : 38,4.

12 U. 46′. B. D. : 102, keine Vaguspulse mehr, A. F. : sehr schwankend, etwa 20, noch keine Narkose.

12 U. 48′. B. D. : 92, A. F. : 32, K. T. : 37,0, Cornealreflex prompt.

12 U. 52′. B. D. : 88, Cornealreflex kaum mehr vorhanden, doch besteht nur ganz leichte Narkose; das Thier reagiert sofort auf stärkere sensible Reize.

1 U. B. D. : 82, A. F. : 36, Athmung regelmässig.

1 U. 5′. B. D. : 74, K. T. : 36,4.

1 U. 10′. B. D. : 66, K. T. : 36,2, noch keine tiefe Narkose, daher,

1 U. 11′. Zufuhr von *2,679 Vol. %* CCl_4.

1 U. 12', das Thier wird etwas unruhig, B. D. steigt infolgedessen ein wenig, A. F. : 36.

1 U. 14'. Thier wieder ruhig, B. D. : 74. *Tiefe Narkose.*

1 U. 17'. B. D. : 78, A. F. : 32. Athmung regelmässig.

1 U. 18'. B. D. : beginnt stark zu sinken : 68.

1 U. 20'. B. D. : 62.

1 U. 22'. CCl_4 Zufuhr wieder vermindert *1,582 Vol. %*.

1 U. 23'. B. D. : 57, A. F. : 34, Athmung regelmässig, K. T. 35,3.

1 U. 26'. B. D. : 60, *Narkose nicht mehr ganz tief.*

1 U. 27'. B. D. : 52.

1 U. 30'. B. D. : 49, A. F. : 32, K. T. : 35,6 — es besteht nur noch eine sehr leichte Narkose. — Z. T. 18,5 °C (ist constant geblieben).

Da Gerinnung in der Blutdruckcanüle eingetreten und das Thier schon stark abgekühlt ist, so wird es losgebunden.

Das Thier liegt in einer leichten Narkose; es zuckt beim Zunähen der Operationswunde. Die Halbnarkose dauert noch eine Weile an. Um 2 U. ist das Thier wieder munter.

Dieser Versuch zeigt also ein deutliches, andauerndes *Absinken des Blutdruckes* unter dem Einflusse der CCl_4 Zufuhr. Dieses Sinken beginnt schon von Beginn der Zufuhr an noch vor Eintritt der Narkose, wird unter dem Einflusse der grösseren CCl_4-Dosis stärker, hält aber auch nach dem Heruntergehen der CCl_4-Menge auf die zuerst angewandte Höhe noch weiter an. Obgleich die Narkose schon zu weichen beginnt, fällt der Blutdruck weiter, zuletzt bis auf 49 mm., d. h. unter die Hälfte der ursprünglichen Höhe (108 mm.). Das Thier lag nur etwa 1 Stunde, gut in Decken eingehüllt, am Kymographion.

Die Wirkung der CCl_4 auf die *Athmung* soll folgender Versuch veranschaulichen.

Protokoll.

Kaninchen, ♂. K. G. : 2350, tracheotomiert, athmet durch Ventile; vor dem Inspirationsventil der Narkotisierungsapparat mit der Gasuhr. Z. T. : 13,1°. (Das Thier wird sehr sorgfältig in Decken gehüllt.)

Nachdem sich das Thier von der Operation erholt und sich wieder ganz beruhigt hat, ist A. G. : 620, A. F. : 44, K. T. : 37,1.

Nchm. 12 U. 47'. Zufuhr von *2,041 Vol. %* CCl_4, das Thier wird darauf etwas unruhig, daher A. G. : 800, A. F. : 60.

12 U. 51'. Das Thier ist wieder ruhig, A. G. : 510, A. F. : 40.

12 U. 54'. A. G. : 380, A. F. : 28. Cornealreflex prompt.

12 U. 58'. A. G. : 320, A. F. : 20.

1 U. 1'. A. G. : 280, A. F. : 12, K. T. : 36,9.

1 U. 6'. A. G. : 230, A. F. : 16. Cornealreflex prompt.

Es besteht noch keine Narkose, daher :

1 U. 10'. Zufuhr von *2,679 Vol. %* CCl_4.

1 U. 12'. A. G. : 200, A. F. : 12.

1 U. 18'. A. G. : 280, A. F. : 24. Cornealreflex prompt.

1 U. 22'. A. G. : 470, A. F. : 40. Cornealreflex erloschen. *Tiefe Narkose,*

1 U. 25'. A. G. : 310, A. F. : 36.

1 U. 30'. A. G. : 290, A. F. : 40.

1 U. 35'. A. G. : 290.

1 U. 39'. A. G. : 270, A. F. : 32. Die CCl_4-Zufuhr wird verringert auf *2,041 Vol. %*.

1 U. 45'. A. G. : 310. Die Narkose bleibt tief weiter bestehen. K. T. : 35,1.

1 U. 49'. A. G. : 360, A. F. : 40. Tiefe Narkose.

1 U. 54'. A. G. : 330.

1 U. 59'. A. G. : 310, K. T. : 35,2, Z. T. : 13,6. Das Thier wird losgebunden; es bleibt in tiefer Narkose liegen.

2 U. 22'. (Also 23 Minuten nach Beendigung der CCl_4-Zufuhr) beginnt das Thier aufzuwachen.

2 U. 32', ist das Thier wieder ganz munter.

Die *Athmung* wird also von Tetrachlormethan in gleicher Weise ungünstig beeinflusst wie der Blutdruck. Nach einem kurzen offenbar durch die reizende Einwirkung der Dämpfe verursachten vorübergehenden Anstieg der Athemgrösse zu Beginn der CCl_4-Zufuhr sinkt die Athemgrösse in dem obigen Versuche bald auf die Hälfte der ursprünglichen Höhe und bleibt auf dieser während der ganzen Zeit der CCl_4-Zufuhr stehen. Während der Dauer der Steigerung der CCl_4-Dosis ist sie im Durchschnitt noch etwas niedriger.

Blutdruck und *Athmung* zeigen also unter dem Einfluss des Tetrachlormethans ein ganz analoges Verhalten wie nach Chloroformdarreichung.

Eine weitere Analogie zwischen diesen beiden Substanzen bieten die Nachwirkungen. Letztere konnte ich, wie oben gesagt, natürlich nur an den nicht tracheotomierten Thieren untersuchen, welche, wie in dem zuerst angeführten Versuche, die Dämpfe durch einen Trichter zugeführt erhielten. Aber alle diese Kaninchen, die einige Zeit in einer CCl_4-Narkose gelegen hatten, gingen innerhalb der nächsten 24 Stunden zu Grunde. So war auch das Kaninchen, über dessen Verhalten während der CCl_4-Narkose oben in dem ersten Protokoll berichtet wurde, obgleich es am Abend noch anscheinend ganz munter war, am nächsten Morgen todt. Der Körper des Thieres wurde sofort aus dem Stall genommen und ins Freie gelegt und bis zu der wenige Stunden darauf stattfindenden Obduction in der Kälte (— 5° C.) aufbewahrt.

Die Obduction ergab Folgendes :

Von Fäulniss in den Organen noch nichts zu sehen. Die Leiche ganz frisch. Alle Organe anämisch. Herz, Lungen, Magen und Darmkanal anscheinend normal.

Die *Leber* zeigt eine unebene höckerige Oberfläche, die Färbung ist ähnlich wie bei der Muskatnussleber. Auf dem Schnitt erweist sich das Gewebe brüchig, weich und krümelig. Mikroskopisch sieht man eine hochgradige Verfettung fast aller Leberzellen. Letztere sind namentlich an der Peripherie der Läppchen stark degeneriert, viele vollständig zerfallen; an manchen Stellen ist die Struktur der Bälkchen ganz verloren gegangen und nur ein unregelmässiges Gemenge von gekörnten und zerfallenen Zellen

mit massenhaften Fetttröpfchen und Detritus zu sehen. Die grössten Veränderungen sind an der Peripherie der Acini, hin und wieder aber auch um die Centralvene herum zu beobachten.

Die *Nieren* sind blass, an manchen Stellen der Oberfläche zeigen sie weissliche und gelbliche Verfärbungen. Auf dem Schnitt sieht man in dem anämischen Gewebe die Grenzschicht stärker als es normaler Weise der Fall ist, hervortreten, vereinzelte gelbliche Streifen, die radiär von der Rinde nach dem Mark verlaufen. Mikroskopisch: starke Verfettung der Epithelien, namentlich in den Tubuli contorti. Die Epithelzellen sind teilweise gekörnt, ihre Zeichnung undeutlich; vereinzelt sieht man Blutungen, nicht selten ausgebildete Blutcylinder in den Kanälchen. Die Glomeruli erscheinen im allgemeinen intakt. An den Zellen der Tubuli recti sind die Veränderungen weniger schwer, aber doch sind auch hier überall Verfettungen zu sehen.

Dasselbe Bild zeigten die Obductionen aller anderen nach Tetrachlormethan-Inhalation gestorbenen Thiere.

Das Tetrachlormethan erweist sich danach als ein *schweres Protoplasmagift,* welches in den drüsigen Organen, namentlich der Leber und den Nieren bedeutende Verfettungen und Degenerationen bewirkt.

Wie Untersuchungen gezeigt haben, die kürzlich Herr Dr LENGEMANN im hiesigen Institut unter Benützung desselben Narkotisierungsapparates (III) an Hunden angestellt hat, erzeugt *Chloroform* nach länger dauernden, besonders auch öfters wiederholten Narkosen qualitativ ganz gleiche degenerative Veränderungen wie das Tetrachlormethan. Auch hier sieht man in der Leber starke Verfettungen und Degenerationen der Leberzellen, sodass an manchen Stellen die Bälkchenstruktur vollständig verloren gehen kann. Herr Dr LENGEMANN berichtet an anderer Stelle (1) ausführlich über diese Untersuchungen.

Die Wirkungen der einzelnen Chlorderivate des Methans, mit einander verglichen.

Sind unsere Ergebnisse zu verwerthen für die Bedeutung der Chloratome im Molekül der anaesthesirenden Substanz?

Es sind hier zunächst einige frühere Arbeiten zu erwähnen, in welchen über Untersuchungen berichtet wird, die der meinigen ähnlich sind. So wiesen MARSHALL und HEATH (2) nach, dass bei den drei Chlorderivaten des Glycerins die narkotische wie die toxische Wirkung mit der Zahl der Chloratome im Molekül zunimmt, dass also das Monochlorhydrin am

(1) LENGEMANN: *Sind die schädlichen Nachwirkungen des Chloroforms von der Technik der Narkose abhängig?* Beiträge zur klinischen Chirurgie. Bd. XXVII, S. 760.

(2) C. R. MARSHALL and H. L. HEATH: *The pharmacology of the chlorhydrins: a contribution to the study of the relation between chemical constitution and physiological action,* Journ. of Physiol. XXII, 1, 2, 1897.

wenigsten, das Trichlorhydrin am meisten wirksam ist, während das Dichlorhydrin mit seiner Wirksamkeit in der Mitte steht.

Dagegen hat eine vergleichende Untersuchung von HEYMANS und DEBUCK(1) über die Toxicität des Methylbichlorids CH_2Cl_2, des Chloroforms und des Tetrachlormethans ergeben, dass bei mehrfach wiederholter subcutaner Darreichung das Chloroform 2 mal so giftig ist, wie das Methylbichlorid und 14 mal so giftig wie das Tetrachlormethan. Daraus folgt, dass für die Grösse der *Giftwirkung* wenigstens und bei der von ihnen gewählten Darreichungsweise bei den Körpern dieser Gruppe die Anzahl der Chloratome im Molekül nicht massgebend ist. Indessen sind die Resultate dieser Untersuchungen, obgleich sie zum Theil mit denselben Substanzen angestellt wurden, deren Wirkungen ich untersuchte, doch nicht mit unseren Befunden zu vergleichen, denn in den Versuchen von HEYMANS und DEBUCK sind ganz andere Verhältnisse geschaffen. Diese Autoren applicierten die Substanzen in *flüssiger* Form in hohen Concentrationen subcutan; es mussten sich also an der Applicationsstelle schwere lokale Wirkungen auf das Blut in den Capillaren etc. entwickeln; — in meinen Versuchen hingegen bekamen die Thiere nur die *Dämpfe* einzuathmen und dazu noch in *äusserst geringen Concentrationen.*

Es sollen zunächst die *narkotischen Wirkungen* der drei von uns untersuchten gechlorten Körper mit einander verglichen werden. Nach der bisher vielfach gehegten Ansicht von der Bedeutung des Chloratoms wäre zu erwarten gewesen, dass — analog den Verhältnissen, die MARSHALL und HEATH bei den Chlorderivaten des Glycerins gefunden haben, — das die meisten Chloratome im Molekül enthaltende Tetrachlormethan die grösste, das nur ein Chloratom aufweisende Chlormethyl die geringste Wirkung entfalten müsste.

Jedoch ergaben unsere Versuche, dass von den drei von mir untersuchten Chlorverbindungen dieser Gruppe die *narkotisierende* Dosis bei der Darreichung per inhalationem beim Chloroform am kleinsten ist. Sie beträgt etwa 1,0 Vol. %. Alsdann kommt das Tetrachlormethan mit etwa 2,0 Vol. % und schliesslich das Chlormethyl, von welchem erst ungefähr 4 Vol. % zur Narkose ausreichend sind.

Das Narkotisierungsvermögen des Methans und seiner Chlorderivate ist also gleich dem reciproken Werthe der kleinsten narkotisierenden

(1) J. F. HEYMANS et D. DEBUCK : *Etude expérimentale sur l'action du chlorure de méthylène, du chloroforme et du tétrachlorure de carbone, donnés en injection hypodermique chez le lapin.* Archives de Pharmacodynamie. Vol. I, p. 1.

Dosis. Setzt man nun die vom Chloroform erforderliche Dosis = 1 (also auch sein Narkotisierungsvermögen), so ist das Narkotisierungsvermögen der vier Substanzen durch folgende Zahlen auszudrücken :

Methan CH_4	= 0
Chlormethyl CH_3Cl	= 0,25
Chloroform $CHCl_3$	= 1,0
Tetrachlormethan CCl_4	= 0,5

Oder : das Chloroform ist in Bezug auf Narkotisierungsvermögen 2 mal so wirksam wie das Tetrachlormethan und 4 mal so wirksam wie das Chlormethyl. Methan ist ganz unwirksam.

Auch die anderen physiologischen Wirkungen dieser Körper scheinen ein gleichsinniges Verhalten zu zeigen. Bei Darreichung der kleinsten narkotisierenden Dosis wirkt das Chloroform den Blutdruck stark erniedrigend und die Athmung schwer schädigend. Bei dem chlorreicheren Tetrachlormethan sind die Wirkungen auf Blutdruck und Athmung qualitativ die gleichen, nur in geringerem Grade ausgebildet. Beim Chlormethyl ist die Blutdruck erniedrigende Wirkung zwar auch noch, wenn auch nur in sehr geringer Weise, zu beobachten, eine Wirkung auf die Athmung ist anscheinend nicht vorhanden. Das Methan entbehrt jeder Wirkung.

Man sieht also eine deutliche Abstufung in der Wirksamkeit vom Chloroform über das Tetrachlormethan zum Chlormethyl bezw. Methan.

Die erwähnte sehr verbreitete Ansicht, dass bei diesen Substanzen das Chloratom der wesentliche Träger der narkotischen Wirkung sei, findet durch unsere Untersuchungen keine Stütze. Wohl besitzen nur die gechlorten Körper anaesthesierende Kraft, das ungechlorte Methan ist wirkungslos, aber es lässt sich nicht erweisen, dass das Narkotisierungsvermögen bei diesen Substanzen der Anzahl der Chloratome im Molekül entsprechend wachse.

Vielleicht aber könnte man eine solche « specifische Chlorwirkung » annehmen für die bei einigen Körpern beobachteten Nachwirkungen, über die oben berichtet wurde. Wir sahen, dass das Chloroform und das Tetrachlormethan bei ihrem Verweilen im Organismus als Protoplasmagifte wirken. Da diese Wirkungen sich erst längere Zeit nach der Einführung der Substanz entwickeln, so ist die Annahme zulässig, dass sie erst nach der Zersetzung der Moleküle im Organismus zu stande kommen, dass sie ausgingen von den allmählich freiwerdenden ionalen Chloratomen. Diese Annahme scheint gestützt zu werden durch die Thatsache, dass diese Protoplasmawirkungen bei dem chlorreicheren

Tetrachlormethan stärker sind als bei dem chlorärmeren Chloroform.

Indessen ist dieser Schluss nicht zulässig, denn erstens sind der Grundlagen für diese Annahme zu wenige, liegen doch nur für zwei Körper dieser Reihe, also nur für eine einzige Differenz Thatsachen vor.

Sodann sind aber noch folgende Überlegungen anzustellen: Eine « Chlorwirkung » kann natürlich nur von den Mengen der Substanz ausgehen, welche im Organismus zurückgehalten werden. Diese Mengen sind naturgemäss nach einer Tetrachlormethannarkose, zu deren Erzielung doppelt so grosse Dosen aufgenommen werden müssen wie zur Chloroformnarkose auch erheblich, vielleicht um das zweifache grösser als nach der Einathmung von einem Quantum Chloroform, das zur Erzeugung einer Narkose von gleicher Tiefe ausreicht. Dazu kommt, dass die Substanz mit dem niedrigen Siedepunkt — also das Chloroform — leichter und vollständiger den Organismus durch die Expiration muss verlassen können, als die erst bei höherer Temperatur siedende. Es bleiben also jedenfalls nach einer Tetrachlormethannarkose viel mehr Moleküle der giftigen Substanz im Organismus zurück als nach einer gleich tiefen Chloroformnarkose. Und selbst wenn das Tetrachlormethan weniger giftig wäre als das Chloroform, so könnte doch wegen der grösseren absoluten Zahl der Moleküle die resultierende Schädigung eine grössere sein. Es ist also unstatthaft, in diesem Verhalten der Nachwirkungen nach Chloroform- und Tetrachlormethannarkosen die grössere specifische Protoplasmagiftwirkung bei der letzteren als abhängig zu betrachten von der grösseren Zahl der Chloratome im Molekül des Tetrachlormethans.

Dieses Beispiel zeigt deutlich, dass Theorien, welche irgend eine Wirkung abhängig machen von bestimmten Atomen oder der gesammten molekularen Constitution, auch wenn es sich um die Vergleichung zweier einander sehr nahe stehenden Körper handelt, wie das Chloroform und das Tetrachlormethan, doch nur anwendbar sind, wenn man bei qualitativ gleichartiger Wirkung, gleicher Applicationsweise unter Zugrundelegung der Dosierung gleichzeitig auch das sonstige Allgemeinverhalten der betreffenden Substanzen, d. h. ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften kennt und mit berücksichtigt.

Wenn daher MARSHALL und HEATH fanden, dass bei den drei Chlorderivaten des Glycerins die narkotische wie die toxische Wirkung mit der Zahl der Chloratome im Molekül zunimmt, so ist anzunehmen, dass bei diesen Chlorhydrinen nicht die Zahl der Chloratome es ist, welche diese Unterschiede direkt bedingt, sondern dass entsprechend dem Eintreten

weiterer Chloratome ins Molekül das physikalisch-chemische Verhalten dieser Substanzen derartig verändert wird, dass ihre narkotische und sonstige Wirksamkeit vermehrt wird.

Bekanntlich hat kürzlich HANS MEYER (1) unter Verwerthung früherer sogleich zu besprechenden Funde von L. HERMANN und insbesondere der von POHL (2) gemachten Beobachtungen über die Vertheilung des Chloroforms im Organismus während der Narkose, für das Zustandekommen der narkotischen Wirkung bei den Körpern der Alkoholgruppe eine sehr bestechende Theorie aufgestellt ausgehend von dem physikalisch-chemischen Verhalten dieser Substanzen.

Schon 1866 hatte L. HERMANN (3) nämlich die Ansicht ausgesprochen, dass die Lecithinkörper, Cholesterin und Fette, welche die gemeinsamen Bestandtheile der nervösen Organe und der Blutkörperchenstromata bilden, möglicherweise auch den gemeinsamen Angriffspunkt für die anästhetisch wirkenden, fettlösenden Mittel, die ja alle auch die rothen Blutkörperchen aufzulösen vermögen, abgeben. Im weiteren Verfolg dieses Gedankens und anlehnend an Beobachtungen von RAPHAEL DUBOIS (4) über die Einwirkung von Chloroform, etc. Dämpfen auf gewisse Pflanzen sieht H. MEYER die Wirkungsweise dieser Substanzen in Folgendem :

Gewisse für die gesunde Function des Protoplasmas wichtige Stoffe (Lecithin, Cholesterinfette etc.) können von diesen Narkoticis auf Grund ihrer Lösungstension gegenüber diesen Körpern gelöst werden bezw. sie lösen, und dadurch werden diese Stoffe aus ihrem Mischungs — und Lösungsverhältniss zu den übrigen Zellbestandtheilen (Wasser, Salzen, Eiweiss etc.) herausgelöst. Es wäre danach also die narkotische Wirkung des Chloroforms etc. eine Function seiner « Fettlöslichkeit », seiner Affinität zu fettähnlichen Stoffen. « Die verhältnissmässige Wirkungsstärke solcher Narkotica, so schliesst MEYER weiter, muss abhängig sein von ihrer mechanischen Affinität zu fettähnlichen Stoffen einerseits, zu den übrigen Körperbestandtheilen, d. i. hauptsächlich Wasser andererseits, mithin von dem *Theilungscoefficienten*, der ihre Vertheilung in einem Gemisch von Wasser und fettähnlichen Substanzen bestimmt. » Die Richtigkeit dieser Theorie sucht H. MEYER an dem Beispiele einer

---

(1) HANS MEYER : *Zur Theorie der Alkoholnarkose.* Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. 42, S. 109.

(2) POHL : ebendort Bd. 28.

(3) L. HERMANN : Archiv f. Anatomie u. Physiologie, 1866.

(4) R. DUBOIS : Compt. rend. Soc. Biol. 1884, p. 583.

grossen Anzahl derartiger organischer Narkotica nachzuweisen; weiteres Material liefert die grössere Untersuchungsreihe von BAUM (1).

Unter dem Gesichtswinkel der Theorie H. MEYERS diese Verhältnisse für die von uns bearbeiteten Körper und andere Anaesthetica z. B. Aether festzustellen, wird die Aufgabe einer weiterer Untersuchung sein.

Breslau, im Juli 1900.

(1) F. BAUM: *Zur Theorie der Alkoholnarkose.* Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. 42, S. 119.